Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6	Ungeplant	Ungeplant
Besuchen Sie die Beschreibung	Impfung 1	Impfung 2	1 Monat Nachverfolgen Besuchen	6 Monate Nachverfolgen Besuchen	12 Monate Nachverfolgen Besuchen	24 Monate Nachverfolgen Besuchen	Potenzial COVID 19 KrankheitsbesuchA	Potenzial COVID 19 Rekonvaleszent Besuchen
Besuchsfenster (Tage)	Tag 1B	19 bis 23 Tage Nach Besuch 1	28 bis 35 Tage Nach Besuch 2	175 bis 189 Tage später Besuch 2	350 bis 378 Tage später Besuch 2	714 bis 742 Tage später Besuch 2	Optimal Innerhalb von 3 Tage später Potenzial COVID 19 Krankheitsbeginn	28 bis 35 Tage Nach Potenzial COVID 19 Krankheitsbesuch
Sammlung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose)							X	X

Abkürzungen: HIV = Humanes Immundefizienzvirus; E-Diary = elektronisches Tagebuch.

A. Der Besuch bei einer COVID-19-Erkrankung kann als persönlicher oder telemedizinischer Besuch durchgeführt werden.

B. Der Besuch kann an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden; Wenn ja, müssen alle Schritte von der Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien am selben Tag durchgeführt werden.

C. Einschließlich, falls angezeigt, einer körperlichen Untersuchung.

D. 20 ml sollen von Teilnehmern ab 16 Jahren gesammelt werden; Von Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren sollen 10 ml gesammelt werden.

e. Nur Teilnehmer der Reaktogenitäts-Untergruppe.

F. Alle bis zu 48 Stunden nach der Blutentnahme auftretenden UE müssen erfasst werden (sAbschnitt 8.3.1).

2. EINFÜHRUNG

Die BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffe werden derzeit zur Vorbeugung von COVID-19 bei gesunden Personen untersucht.

2.1. Studienbegründung

Der Zweck der Studie besteht darin, die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von zwei BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 sowie die Wirksamkeit eines Kandidaten bei gesunden Personen schnell zu beschreiben. Derzeit gibt es keine zugelassenen Impfstoffe zur Vorbeugung einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder COVID-19. Angesichts der globalen Krise von COVID-19 und der schnellen Ausbreitung der Krankheit in den Vereinigten Staaten und anderswo ist die schnelle Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs von größter Bedeutung.

2.2. Hintergrund

Im Dezember 2019 kam es in Wuhan, China, zu einem Lungenentzündungsausbruch unbekannter Ursache. Im Januar 2020 wurde klar, dass ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) die Ursache war. Später im Januar wurde die genetische Sequenz des 2019-nCoV der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (MN908947.3) und das Virus wurde in die Kategorie kategorisiert*Betacoronavirus* Unterfamilie. Durch Sequenzanalyse ergab der Stammbaum eine engere Beziehung zu Isolaten des Virus des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) als zu einem anderen Coronavirus, das Menschen infiziert, dem Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-Virus.

SARS-CoV-2-Infektionen und die daraus resultierende Krankheit COVID-19 haben sich weltweit ausgebreitet und betreffen immer mehr Länder.

Am 11. März 2020 stufte die WHO den COVID-19-Ausbruch als Pandemie ein.[1]
Im Lagebericht der WHO vom 30. März 2020 wurden weltweit 693.224 bestätigte Fälle mit 33.106 Todesfällen verzeichnet, darunter 142.081 bestätigte Fälle mit 2.457 Todesfällen auf dem amerikanischen Kontinent.[2]Die Vereinigten Staaten verzeichnen derzeit weltweit die meisten gemeldeten Fälle. Zum Zeitpunkt dieser Mitteilung steigt die Zahl der bestätigten Fälle weltweit weiter an. Derzeit gibt es keine Impfstoffe oder wirksamen antiviralen Medikamente zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen oder der durch sie verursachten Krankheit COVID-19.[3]

Ein prophylaktischer, RNA-basierter SARS-CoV-2-Impfstoff bietet einen der flexibelsten und schnellsten verfügbaren Ansätze zur Immunisierung gegen das neu auftretende Virus.[4,5]

Die Entwicklung eines RNA-basierten Impfstoffs, der ein virales Antigen kodiert, das dann vom Impfstoffempfänger als Protein exprimiert wird, das schützende Immunantworten hervorrufen kann, bietet erhebliche Vorteile gegenüber traditionelleren Impfstoffansätzen. Im Gegensatz zu abgeschwächten Lebendimpfstoffen bergen RNA-Impfstoffe nicht die mit einer Infektion verbundenen Risiken und können an Personen verabreicht werden, denen kein Lebendvirus verabreicht werden kann (z. B. schwangere Frauen und Personen mit geschwächtem Immunsystem). RNA-basierte Impfstoffe werden über einen zellfreien In-vitro-Transkriptionsprozess hergestellt, der eine einfache und schnelle Produktion ermöglicht und die Aussicht auf die Produktion einer hohen Anzahl von Impfdosen in kürzerer Zeit als dies ermöglicht

traditionelle Impfansätze. Diese Fähigkeit ist von entscheidender Bedeutung, um in Ausbruchsszenarien die effektivste Reaktion zu ermöglichen.

In dieser Studie werden zwei SARS-CoV-2-RNA-Lipid-Nanopartikel (RNA-LNP)-Impfstoffe evaluiert, die auf einer Plattform nukleosidmodifizierter Messenger-RNA (modRNA, BNT162b) basieren. Jeder Impfstoffkandidat exprimiert 1 von 2 Antigenen: das SARS-CoV-2-Volllängen-P2-mutierte Präfusions-Spike-Glykoprotein (P2 S) (Version 9) oder eine trimerisierte SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD). (Version 5). Die 2 SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten, die in dieser Studie getestet werden, sind daher:

- **BNT162b1**(Variante RBP020.3): Nukleosid-modifizierte Messenger-RNA (modRNA) mit abgestumpfter Fähigkeit zur Aktivierung des angeborenen Immunsensors und erhöhter Expression, die für die RBD kodiert.

- **BNT162b2**(Variante RBP020.2): Nukleosid-modifizierte Messenger-RNA (modRNA) wie oben, jedoch kodierend für P2 S.

Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2.

2.2.1. Klinischer Überblick

Vor dieser Studie wurden klinische Daten von anderen ähnlich formulierten uRNA-liposomalen Impfstoffen von BioNTech in onkologischen Studien vorgelegt[6]und kürzlich veröffentlichte Ergebnisse klinischer Studien mit modRNA-Influenza-Impfstoffen von Moderna,[7]Es wurde erwartet, dass die BNT162-Impfstoffe ein günstiges Sicherheitsprofil mit milden, lokalisierten und vorübergehenden Wirkungen aufweisen. In dieser Studie und der in Deutschland von BioNTech durchgeführten BNT162-01-Studie wurden nun erstmals BNT162-Impfstoffe auf Basis von modRNA in Dosen zwischen 1 µg und 100 µg an Menschen verabreicht. Die derzeit verfügbaren Sicherheits- und Immunogenitätsdaten sind im BNT162 IB dargestellt.

2.3. Nutzen-/Risikobewertung

Es gibt eine anhaltende globale COVID-19-Pandemie, für die keine präventiven oder therapeutischen Optionen verfügbar sind. Obwohl zu Beginn dieser Studie keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von BNT162-Impfstoffen beim Menschen verfügbar waren, sind nichtklinische Daten zu diesen Impfstoffen sowie Daten aus nichtklinischen Studien und klinischen Studien mit denselben oder verwandten RNA-Komponenten oder Antigenen verfügbar. unterstützte ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil. Es wurde erwartet, dass erwartete unerwünschte Nebenwirkungen nach der Impfung durch die von den Forschern festgelegte routinemäßige, symptomorientierte Standardbehandlung beherrschbar wären, und daher unterstützte das Profil dieser Impfstoffkandidaten den Beginn dieser klinischen Phase-1/2/3-Studie.

Aktualisierungen im Rahmen der Protokolländerung 6:

- Damit die gesamte Phase-3-Studienpopulation möglichst repräsentativ und vielfältig ist, ist die Einbeziehung von Teilnehmern mit bekannter chronisch stabiler HIV-, HCV- oder HBV-Infektion zulässig. Personen mit chronischen Viruserkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für COVID-19-Komplikationen und schwere Erkrankungen. Darüber hinaus mit

Angesichts der derzeit verfügbaren Therapien für ihre Behandlung ist es unwahrscheinlich, dass viele Personen mit chronisch stabilen HIV-, HCV- und HBV-Infektionen als Teilnehmer dieser Impfstoffstudie einem höheren Sicherheitsrisiko ausgesetzt sind als Personen mit anderen chronisch stabilen Erkrankungen.

- Alle Teilnehmer mit einer chronisch stabilen HIV-Erkrankung werden in die Untergruppe der Reaktogenität einbezogen (sieheAbschnitt 8.2.2).

Aktualisierungen im Rahmen der Protokolländerung 7:

- Das Mindestalter für die Aufnahme in Phase 3 wird auf 12 Jahre gesenkt und ermöglicht somit die Aufnahme von Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren.

- Bei Personen im Alter von 12 bis 15 Jahren können die Immunreaktionen in dieser Altersgruppe höher sein und es wird erwartet, dass die Reaktogenität ähnlich ist wie bei jüngeren Erwachsenen im Alter von 18 bis 25 Jahren. Die Einbeziehung von Personen im Alter von 12 bis 15 Jahren basierte auf einem zufriedenstellenden verblindeten Sicherheitsprofil bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren.

- Alle Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren werden in die Untergruppe der Reaktogenität einbezogen (sieheAbschnitt 8.2.2).

Ausführlichere Informationen über die bekannten und erwarteten Vorteile und Risiken sowie die vernünftigerweise zu erwartenden Nebenwirkungen von BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffen finden Sie im IB, dem SRSD für diese Studie.

2.3.1. Risikobewertung

Mögliches klinisches Risiko Bedeutung	Zusammenfassung der Daten/Risikobegründung	Mitigationsstrategie
Studienintervention: BNT162-RNA-basierter COVID-19-Impfstoff		
Mögliche lokale Reaktionen (Rötung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle) und systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen) nach der Impfung.	Hierbei handelt es sich um häufige Nebenwirkungen, die bei anderen Impfstoffen auftreten, wie in den Richtlinien des FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) zu Toxizitätsbewertungsskalen für gesunde erwachsene Freiwillige, die an klinischen Studien zu präventiven Impfstoffen teilnehmen, erwähnt.[8]	Das Design der Phase-1-Studie umfasst den Einsatz kontrollierter Impfungen und Dosiserhöhungen, um die Einschreibungsrate genau zu überwachen und zu begrenzen, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Die Studie nutzt ein Reaktogenitäts-E-Tagebuch, um lokale Reaktionen und systemische Ereignisse in Echtzeit zu überwachen. Es gibt auch Stoppregeln. Die ersten 5 Teilnehmer jeder Gruppe in Phase 1 werden nach der Impfung 4 Stunden lang beobachtet, um etwaige unmittelbare Nebenwirkungen zu beurteilen. Alle anderen Teilnehmer werden nach der Impfung mindestens 30 Minuten lang beobachtet.
Unbekannte Nebenwirkungen und Laboranomalien bei einem neuartigen Impfstoff.	Diese Studie ist eine der ersten beiden parallel laufenden klinischen Studien mit den BNT162-Impfstoffkandidaten und daher liegen für diesen Impfstoff keine klinischen Daten vor.	Das Design der Phase-1-Studie umfasst den Einsatz kontrollierter Impfungen und Dosiserhöhungen, um die Einschreibungsrate genau zu überwachen und zu begrenzen, um die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten. Ein IRC (in Phase 1) und ein DMC (während der gesamten Studie) werden außerdem Sicherheitsdaten überprüfen. Es gibt auch Stoppregeln. Die ersten 5 Teilnehmer jeder Gruppe in Phase 1 werden nach der Impfung 4 Stunden lang beobachtet, um etwaige unmittelbare Nebenwirkungen zu beurteilen. Alle anderen Teilnehmer werden nach der Impfung mindestens 30 Minuten lang beobachtet.
Potenzial für COVID-19 Erweiterung.	Nach der Impfung mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV), dem Katzen-Coronavirus und dem Dengue-Virus wurde eine Verstärkung der Erkrankung beobachtet.	Phase 1 schließt Teilnehmer mit wahrscheinlich früherer oder aktueller COVID-19-Erkrankung aus. In Phase 2/3 verschieben vorübergehende Verzögerungskriterien die Impfung von Teilnehmern mit Symptomen einer potenziellen COVID-19-Erkrankung. Alle Teilnehmer werden hinsichtlich möglicher COVID-19-Erkrankungen, einschließlich Schweregradmarkern, überwacht und es werden Blutproben entnommen, um mögliche SARS-CoV-2-Antigen-spezifische Antikörper und neutralisierende SARS-CoV-2-Titer zu messen.

Mögliches klinisches Risiko Bedeutung	**Zusammenfassung der Daten/Risikobegründung**	**Mitigationstrategie**
Studienabläufe		
Während der weltweiten SARS-CoV-2-Pandemie müssen die Teilnehmer Gesundheitseinrichtungen aufsuchen.	Ohne angemessene soziale Distanzierung und PSA besteht die Möglichkeit einer erhöhten Exposition gegenüber SARS-CoV-2.	Pfizer wird mit den Standorten zusammenarbeiten, um eine angemessene COVID-19-Präventionsstrategie sicherzustellen. Besuche bei potenziellen COVID-19-Erkrankten können per Telemedizin durchgeführt werden, ohne dass ein persönlicher Besuch erforderlich ist, bei Bedarf kann der Teilnehmer einen Selbstabstrich durchführen.
Während der Studie wird eine Venenpunktion durchgeführt.	An der Venenpunktionsstelle besteht die Gefahr von Blutungen, Blutergüssen, Hämatombildung und Infektionen.	Nur entsprechend qualifiziertes Personal würde die Blutentnahme durchführen.

2.3.2. Nutzenbewertung

Zu den Vorteilen für einzelne Teilnehmer können gehören:

- Erhalt eines potenziell wirksamen COVID-19-Impfstoffs während einer globalen Pandemie
- Zugang zu COVID-19-Diagnosetests
- Beitrag zur Forschung, um anderen in einer Zeit der globalen Pandemie zu helfen

2.3.3. Allgemeine Nutzen-Risiko-Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für die an dieser Studie teilnehmenden Teilnehmer sind die potenziellen Risiken, die im Zusammenhang mit dem RNA-basierten COVID-19-Impfstoff BNT162 identifiziert wurden, durch die erwarteten Vorteile gerechtfertigt, die sich für gesunde Teilnehmer ergeben können.

3. ZIELE, SCHÄTZUNGEN UND ENDPUNKTE

3.1. Für Phase 1

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primär:	**Primär:**	**Primär:**
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Unerwünschte Ereignisse (UE) von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis • Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis Darüber hinaus beträgt der Anteil der Teilnehmer mit: • Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 • Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs Einzelheiten zu den Laborparametern für Hämatologie und Chemie finden Sie inAbschnitt 10.2

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Sekundär:	**Sekundär:**	**Sekundär:**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2	
	• Geometrische Mitteltiter (GMTs) zu jedem Zeitpunkt • Geometrischer mittlerer Faltenanstieg (GMFR) von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt danach Impfung • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer
	• Geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) zu jedem Zeitpunkt • GMFR von vor der ersten Dosis der Studienintervention für jeden nachfolgenden Zeitpunkt • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel
	• Geometrisches Mittelverhältnis (GMR), geschätzt durch das Verhältnis des geometrischen Mittels der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer zum geometrischen Mittel der Bindungs-IgG-Spiegel zu jedem Zeitpunkt	• Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer • S1-bindende IgG-Spiegel • RBD-bindende IgG-Spiegel

3.2. Für Phase 2/3

Ziele[A]	Schätzungen	Endpunkte
Primäre Wirksamkeit		
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 7 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die mindestens 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 7 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne bestätigt auftritt Hinweise auf eine Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die mindestens 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT
Primäre Sicherheit		
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 indie ersten 360 Teilnehmer randomisiert (Phase 2)	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Nebenwirkungen von Dosis 1 bis 7 Tage nach der zweiten Dosis • SAEs von Dosis 1 bis 7 Tage nach der zweiten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 inalle Teilnehmer randomisiert in Phase 2/3	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der zweiten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der zweiten Dosis	• AEs • SAEs • In einer Untergruppe von mindestens 6000 Teilnehmern: Ö Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) Ö Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen)
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren in Phase 3	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten, gab der Prozentsatz der Teilnehmer Folgendes an: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der zweiten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der zweiten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs

Ziele[A]	Schätzungen	Endpunkte
Sekundäre Wirksamkeit		
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19, das 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne bestätigt auftritt Hinweise auf eine Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer): 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19, das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage und bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19, das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung auftritt	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
Beschreibung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen), das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis auftritt Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage und bis zu 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Beschreibung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen), das 7 Tage und 14 Tage nach der zweiten Dosis auftritt Teilnehmer mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer) • mindestens 7 Tage und • mindestens 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigte NAAT

Ziele[A]	Schätzungen	Endpunkte
Sekundäre Immunogenität		
Um die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf prophylaktisches BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zu Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren zu demonstrieren	GMR, geschätzt anhand des Verhältnisses des geometrischen Mittels der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer in den beiden Altersgruppen (12–15 Jahre bis 16–25 Jahre) 1 Monat nach Abschluss der Impfung	Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 1 Monat nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Explorativ		
Zur Bewertung der Immunantwort im Zeitverlauf auf prophylaktisches BNT162b2 und der Persistenz der Immunantwort bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung	GMC/GMT, GMFR und Prozentsatz der Teilnehmer mit Titern über den/den definierten Schwellenwerten, zu Studienbeginn und 1, 6, 12 und 24 Monate danach Abschluss der Impfung	• S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer
Zur Bewertung der Immunantwort (Nicht-S) auf SARS-CoV-2 bei Teilnehmern mit und ohne bestätigtem COVID-19 während der Studie		• N-bindender Antikörper
Beschreibung der serologischen Reaktionen auf den BNT-Impfstoffkandidaten in folgenden Fällen: • Bestätigtes COVID-19 • Bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf • SARS-CoV-2-Infektion ohne bestätigtes COVID-19		• S1-bindende IgG-Spiegel und/oder RBD-bindende IgG-Spiegel • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer
Beschreibung der Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen mit bestätigter stabiler HIV-Erkrankung		• Alle oben beschriebenen Sicherheits-, Immunogenitäts- und Wirksamkeitsendpunkte
Beschreibung der Sicherheit und Immunogenität von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren, die mit einer Studienintervention geimpft wurden, die von durchgeführt wurde Herstellung „Prozess 1“ oder „Prozess 2“[B]		• Alle oben beschriebenen Sicherheitsendpunkte • Neutralisierende SARS-CoV-2-Titer

A. HIV-positive Teilnehmer in Phase 3 werden mit Ausnahme des spezifischen Sondierungsziels nicht in die Analyse der Ziele einbezogen.
B. SehenAbschnitt 6.1.1zur Beschreibung des Herstellungsprozesses.

In diesem Protokoll wird eine Gruppe interner Fallprüfer eingesetzt, um mithilfe vordefinierter Endpunktkriterien zu bestimmen, ob bestimmte von Forschern gemeldete Ereignisse die Definition krankheitsbezogener Wirksamkeitsendpunkte erfüllen.

Bei den unerwünschten Ereignissen, die als krankheitsbezogene Wirksamkeitsendpunkte behandelt werden (zu denen auch der Tod gehören kann), führt ein DMC während der gesamten Studie regelmäßig unverblindete Überprüfungen durch (siehe Abschnitt 9.6).

Jedes UE, bei dem die internen Fallprüfer feststellen, dass es die Endpunktkriterien NICHT erfüllt, wird an die Prüfstelle des Auftretens zurückgemeldet. Beziehen aufAbschnitt 8.3.1.1Hier finden Sie Anweisungen, wie Sie Pfizer Safety solche UE melden können, die die Kriterien für die Schwere erfüllen.

4. STUDIENDESIGN

4.1. Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2/3-Studie zur Dosisfindung, Auswahl von Impfstoffkandidaten und Wirksamkeit an gesunden Personen.

Die Studie besteht aus 2 Teilen. Phase 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten und Dosisstufen; Phase 2/3: ein erweiterter Kohorten- und Wirksamkeitsteil. Diese Teile und der Fortschritt zwischen ihnen werden im Schema detailliert beschrieben (Abschnitt 1.2).

In der Studie werden die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von zwei verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 sowie die Wirksamkeit eines Kandidaten bewertet:

- Als 2-Dosen-Schema (im Abstand von 21 Tagen);
- In verschiedenen Dosierungen in Phase 1;
- In 3 Altersgruppen (Phase 1: 18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre; Phase 2/3: ≥ 12 Jahre [geschichtet als 12–15, 16–55 oder > 55 Jahre]).

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen in Phase 1 mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen jedoch möglicherweise nicht begonnen, Gruppen können vorzeitig beendet werden und/oder Gruppen können hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Die Studie ist beobachterblind, da das äußere Erscheinungsbild der Prüfimpfstoffkandidaten und des Placebos unterschiedlich sein kann. Der Teilnehmer, der Prüfarzt, der Studienkoordinator und andere Mitarbeiter vor Ort werden verblindet. Am Studienort sind nur die Spender/Verwalter entblindet.

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors bei der Impfstoffzuteilung nicht blind seinfür die Teilnehmer der Phase 1 .

4.1.1. Phase 1

Jede Gruppe (Impfstoffkandidat/Dosisstufe/Altersgruppe) umfasst 15 Teilnehmer; 12 Teilnehmer erhalten nach dem Zufallsprinzip einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo.

Für jeden Impfstoffkandidaten/jede Dosisstufe/Altersgruppe gilt Folgendes:

- Zusätzliche Sicherheitsbewertungen (sieheAbschnitt 8.2)

- Kontrollierte Einschreibung (nur für den ersten Kandidaten und/oder die untersuchte Dosisstufe erforderlich):
  - Am ersten Tag können nicht mehr als 5 Teilnehmer (4 aktive, 1 Placebo) geimpft werden
  - Die ersten 5 Teilnehmer müssen nach der Impfung mindestens 4 Stunden lang vom Personal vor Ort verblindet auf etwaige akute Reaktionen beobachtet werden
  - Die Impfung der übrigen Teilnehmer beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers
- Anwendung von Stoppregeln
- IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten, um eine Eskalation auf die nächste Dosisstufe in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen zu bestimmen:
  - Die Eskalation zwischen den Dosisstufen basiert auf einer IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) mindestens 7 Tage nach Dosis 1.
  - Beachten Sie, dass, da beide Kandidaten auf derselben RNA-Plattform basieren, eine Dosiserhöhung für den zweiten untersuchten Kandidaten darauf basieren kann, dass das Sicherheitsprofil des ersten untersuchten Kandidaten vom IRC bei derselben oder einer höheren Dosis als akzeptabel erachtet wird

Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren werden erst gestartet, wenn das IRC die Sicherheitsdaten für die RNA-Plattform bei der gleichen oder einer höheren Dosisstufe in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen als akzeptabel erachtet hat.

In dieser Phase werden 13 Gruppen untersucht, was insgesamt 195 Teilnehmern entspricht.

Das IRC wird einen Impfstoffkandidaten auswählen, der in Phase 1 eine festgelegte Dosis pro Altersgruppe aufweist, basierend auf der Induktion einer Immunantwort nach Dosis 2, einschließlich neutralisierender Antikörper, die voraussichtlich mit einem Schutz gegen COVID-19 verbunden ist. für den Übergang in Phase 2/3.

4.1.2. Phase 2/3

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Laufe dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, wurde ein Impfstoffkandidat für den Übergang in Phase 2/3 ausgewählt. Die Teilnehmer dieser Phase sind ≥ 12 Jahre alt und wie folgt geschichtet: 12 bis 15 Jahre, 16 bis 55 Jahre oder > 55 Jahre. Die 12- bis 15-jährige Schicht wird bis zu etwa 2000 Teilnehmer umfassen, die an ausgewählten Untersuchungsstandorten eingeschrieben sind. Es ist vorgesehen, dass mindestens 40 % der Teilnehmer der Altersgruppe >55 Jahre angehören. Der Beginn jeder Altersschicht wird auf zufriedenstellenden Sicherheits- und Immunogenitätsdaten nach Dosis 2 aus den Altersgruppen 18 bis 55 Jahre und 65 bis 85 Jahre in Phase 1 basieren.

jeweils. Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

Phase 2/3 ist ereignisgesteuert. Unter der Annahme einer tatsächlichen VE-Rate von ≥60 % nach der zweiten Dosis des Prüfpräparats wird ein Ziel von 164 primären Endpunktfällen von bestätigtem COVID-19 aufgrund von SARS-CoV-2 erreicht, die mindestens 7 Tage nach der zweiten Dosis auftreten der Primärserie des Impfstoffkandidaten wird ausreichen, um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Aussagekraft von 90 % zu liefern, um auf eine echte VE >30 % schließen zu können. Die Gesamtzahl der in Phase 2/3 eingeschriebenen Teilnehmer kann je nach der Inzidenz von COVID-19 zum Zeitpunkt der Einschreibung, der tatsächlichen zugrunde liegenden VE und einem möglichen vorzeitigen Abbruch aus Wirksamkeits- oder Sinnlosigkeitsgründen variieren.

Unter der Annahme einer COVID-19-Anfallsrate von 1,3 % pro Jahr in der Placebogruppe, einer Anhäufung von 164 ersten primären Endpunktfällen innerhalb von 6 Monaten, einer geschätzten nicht auswertbaren Rate von 20 % und einer 1:1-Randomisierung wurde der Impfstoffkandidat BNT162b2 für Phase 2 ausgewählt /3 wird voraussichtlich etwa 21.999 Impfempfänger umfassen. Hierbei handelt es sich um die Anzahl der Teilnehmer, die ursprünglich für Phase 2/3 vorgesehen waren. Sie kann auf der Grundlage von Empfehlungen aus DMC-Analysen zur Fallhäufigkeit und dem Prozentsatz der Teilnehmer, die zu Studienbeginn seropositiv sind, angepasst werden. Abhängig von der Entwicklung der Pandemie ist es möglich, dass die COVID-19-Angriffsrate viel höher ist. In diesem Fall wäre mit einem schnelleren Anstieg zu rechnen, sodass der primäre Endpunkt der Studie viel früher bewertet werden kann.

Die ersten 360 eingeschriebenen Teilnehmer (180 für den aktiven Impfstoff und 180 für das Placebo, gleichmäßig geschichtet zwischen 18 und 55 Jahren und > 55 und 85 Jahren) werden den „Phase 2"-Teil umfassen. Sicherheitsdaten bis 7 Tage nach Dosis 2 und Immunogenitätsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von diesen 360 Teilnehmern werden vom nicht verblindeten Statistikteam analysiert, vom DMC überprüft und den zuständigen Aufsichtsbehörden zur Überprüfung vorgelegt. Die Einschreibung kann während dieses Zeitraums fortgesetzt werden und diese Teilnehmer würden in die Wirksamkeitsbewertung im „Phase 3"-Teil der Studie einbezogen.

In Phase 3 werden voraussichtlich bis zu etwa 2000 Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren an ausgewählten Standorten eingeschrieben. Die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf das prophylaktische BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren gegenüber der Reaktion bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren wird auf der Grundlage des GMR der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer unter Verwendung einer 1,5-fachen Marge beurteilt. Bei einer Stichprobengröße von 200 auswertbaren Teilnehmern (oder 250 Impfstoffempfängern) pro Altersgruppe ergibt sich eine Aussagekraft von 90,8 %, um die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die GMR zu deklarieren (untere Grenze von 95 % KI für GMR > 0,67). Als Immunogenitätsuntergruppe für die Nichtunterlegenheitsbewertung wird eine Zufallsstichprobe von 250 Teilnehmern aus jeder der beiden Altersgruppen (12 bis 15 Jahre und 16 bis 25 Jahre) ausgewählt.

Der ursprüngliche BNT162b2 wurde mit „Prozess 1" hergestellt; Allerdings wurde „Prozess 2" entwickelt, um einen größeren Produktionsumfang zu unterstützen. In der Studie wird jede Charge des im „Prozess 2" hergestellten BNT162b2 etwa 250 Teilnehmern im Alter von 16 bis 55 Jahren verabreicht. Die Sicherheit und Immunogenität von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren, die mit „Prozess 1" und jeder Charge der Studienintervention „Prozess 2" geimpft wurden, wird beschrieben. Eine Zufallsstichprobe von 250 Teilnehmern daraus

Für diese deskriptive Analyse werden diejenigen ausgewählt, die mit einer Studienintervention geimpft wurden, die durch die Herstellung von „Prozess 1" hergestellt wurde.

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Bei Teilnehmern, die in Phase-1-Dosierungsarmen eingeschrieben sind und in Phase 2/3 nicht evaluiert werden, kann die Dauer der Nachbeobachtungszeit kürzer sein.

4.2. Wissenschaftliche Begründung für das Studiendesign

Aufgrund des potenziellen Risikos einer Krankheitsverstärkung wird im Rahmen der Studie eine zusätzliche Überwachung auf COVID-19 durchgeführt. Wenn bei einem Teilnehmer Symptome auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.13kommt es zu einer COVID-19-Erkrankung und anschließendem Genesungsbesuch. Im Rahmen dieser Besuche werden Proben (Nasenabstrich und Blut) zur Antigen- und Antikörperbewertung sowie zur Aufzeichnung von COVID-19-bezogenen klinischen und Laborinformationen (einschließlich lokaler Diagnose) entnommen.

Für BNT162-RNA-basierte COVID-19-Impfstoffe liegen keine Daten zur Reproduktionssicherheit beim Menschen vor, es besteht jedoch kein Verdacht auf Teratogenität beim Menschen aufgrund des beabsichtigten Wirkmechanismus der Verbindung. Daher ist die Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode erforderlich (sieheAnhang 4).

4.3. Begründung für die Dosis

Aufgrund der Notwendigkeit einer schnellen Reaktion auf die neu aufgetretene COVID-19-Pandemie standen keine ausreichenden Daten zur Verfügung, um die Dosisauswahl und die anfängliche Anfangsdosis experimentell zu validieren. Daher basierte die ursprünglich geplante Anfangsdosis von 10 µg (für BNT162b1 und BNT162b2) in dieser Studie auf nichtklinischen Erfahrungen mit denselben RNAs, die für andere virale Antigene (wie Influenza- und HIV-Antigene) kodieren. Die allgemeine Sicherheit und Wirksamkeit von uRNA- und modRNA-Plattformen wurde in onkologischen klinischen Studien mit unterschiedlichen Verabreichungswegen nachgewiesen (NCT02410733, NCT03871348). Dosen von bis zu 400 µg Gesamt-uRNA wurden intravenös als RNA-Lipoplex (RNA-LPX) verabreicht, und Dosen von bis zu 1000 µg Gesamt-naked-modRNA wurden intratumoral verabreicht, beides ohne Anzeichen einer unvorhersehbaren Überstimulation des Immunsystems.

Basierend auf nichtklinischen Daten der RNA-Komponenten, mit anderen Liposomen oder in Verbindung mit den Lipid-Nanopartikeln, die in dieser Studie klinisch getestet werden, wurde erwartet, dass Dosen im Bereich von 1 bis 5 µg immunogen sein und neutralisierende Antikörper induzieren würden; Es wurde jedoch erwartet, dass wahrscheinlich 3- bis 10-fach höhere Dosen erforderlich wären, um eine stärkere Antikörperreaktion hervorzurufen. Basierend auf früheren klinischen und nichtklinischen Erfahrungen wurde erwartet, dass Dosen von bis zu 100 µg gut vertragen würden.

Aktualisierung im Rahmen der Protokolländerung 2: Vorläufige Erfahrungen in dieser Studie und der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) legen nahe, dass für Impfstoffkandidaten, die auf der modRNA-Plattform basieren, eine Dosis zwischen 30 µg und 100 µg in Betracht gezogen werden muss. Daher ist für BNT162b1 und BNT162b2 offiziell eine Dosis von 50 µg enthalten.

Aktualisierung im Rahmen der Protokolländerung 3: Da Daten aus dieser Studie und der BNT162-01-Studie in Deutschland verfügbar wurden, wurde beschlossen:

- Die Impfstoffkandidaten BNT162a1 und BNT162c2 werden derzeit nicht untersucht, weshalb diese Kandidaten aus dem Protokoll gestrichen wurden. Und

- Diese niedrigeren Dosierungen von BNT162b1 und BNT162b2 sollten in Betracht gezogen werden. Daher ist für beide Kandidaten offiziell eine Dosis von 20 µg vorgesehen.

Aktualisierung im Rahmen der Protokolländerung 4: Die 50-µg-Dosisstufe für BNT162b1 und BNT162b2 wird entfernt und die 100-µg-Dosisstufe für BNT162b2 wird entfernt; Für BNT162b3 können ähnliche Dosierungen wie für BNT162b1 und BNT162b2 untersucht werden.

Aktualisierung im Rahmen der Protokolländerung 5: Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg. BNT162b3 wird nicht untersucht.

4.4. Definition des Studienendes

Ein Teilnehmer gilt als abgeschlossen, wenn er/sie alle Phasen der Studie, einschließlich des letzten Besuchs, abgeschlossen hat. Beachten Sie, dass Teilnehmer, die in Phase 1 in Gruppen eingeschrieben sind, die nicht in Phase 2/3 übergehen, für weniger als 24 Monate (jedoch nicht weniger als) nachbeobachtet werden können
6 Monate nach der letzten Impfung).

Als Studienende gilt das Datum des letzten Besuchs des letzten Studienteilnehmers.

5. STUDIEREN SIE DIE BEVÖLKERUNG

Diese Studie kann ihre Ziele nur erreichen, wenn entsprechende Teilnehmer eingeschrieben sind. Die folgenden Zulassungskriterien dienen der Auswahl von Teilnehmern, für die eine Teilnahme an der Studie als angemessen erachtet wird. Bei der Entscheidung, ob ein bestimmter Teilnehmer für dieses Protokoll geeignet ist, sollten alle relevanten medizinischen und nichtmedizinischen Bedingungen berücksichtigt werden.

Eine prospektive Genehmigung von Protokollabweichungen von den Einstellungs- und Einschreibungskriterien, auch Protokollverzichtserklärungen oder Ausnahmen genannt, ist nicht zulässig.

5.1. Einschlusskriterien

Teilnehmer können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der folgenden Kriterien zutreffen:

Alter und Geschlecht:

1. Männliche oder weibliche Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 55 Jahren (einschließlich) und 65 und 85 Jahren (einschließlich) (Phase 1) oder ≥12 Jahren (Phase 2/3) bei Randomisierung. Bitte beachten Sie, dass Teilnehmer unter 18 Jahren nicht in der EU eingeschrieben werden können.

   - Siehe Anhang 4 für Reproduktionskriterien für Männer (Abschnitt 10.4.1) und weiblich (Abschnitt 10.4.2) Teilnehmer.

Art des Teilnehmers und Krankheitsmerkmale:

2. Teilnehmer, die bereit und in der Lage sind, alle geplanten Besuche, Impfpläne, Labortests, Lebensstilüberlegungen und andere Studienverfahren einzuhalten.

3. Gesunde Teilnehmer, bei denen anhand der Krankengeschichte, der körperlichen Untersuchung (falls erforderlich) und der klinischen Beurteilung des Prüfers festgestellt wird, dass sie für die Aufnahme in die Studie in Frage kommen.

Notiz: Gesunde Teilnehmer mit bereits bestehender stabiler Erkrankung, definiert als Erkrankung, die keine wesentliche Änderung der Therapie oder Krankenhauseinweisung aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung in den 6 Wochen vor der Einschreibung erfordert, können eingeschlossen werden. Spezifische Kriterien für Teilnehmer der Phase 3 mit bekanntermaßen stabiler Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem Hepatitis-B-Virus (HBV) finden Sie inAbschnitt 10.8.

4.**Nur Phase 2/3:**Teilnehmer, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein höheres Risiko für die Ansteckung mit COVID-19 besteht (einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Nutzung von Massentransportmitteln, relevante demografische Merkmale und wichtige Arbeitskräfte an vorderster Front).

Einverständniserklärung:

5. Kann eine persönliche, unterschriebene Einverständniserklärung abgeben/hat Eltern/Erziehungsberechtigte, die in der Lage sind, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, wie in beschriebenAnhang 1Dazu gehört auch die Einhaltung der im ICD und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen.

5.2. Ausschlusskriterien

Teilnehmer werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:

Krankheiten:

1. Andere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, einschließlich neuer (innerhalb des letzten Jahres) oder aktiver Selbstmordgedanken/-verhaltens oder Laboranomalien, die das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder nach Einschätzung des Prüfarztes dazu führen können, dass der Teilnehmer für die Studie ungeeignet ist.

2.**Nur Phasen 1 und 2:**Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem Hepatitis-B-Virus (HBV).

3. Vorgeschichte schwerer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Impfstoff und/oder schwerer allergischer Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf einen Bestandteil der Studienintervention(en).

4. Erhalt von Medikamenten zur Vorbeugung von COVID-19.

5. Vorherige klinische (basierend auf COVID-19-Symptomen/-Anzeichen allein, wenn kein SARS-CoV-2-NAAT-Ergebnis verfügbar war) oder mikrobiologische (basierend auf COVID-19-Symptomen/-Anzeichen und einem positiven SARS-CoV-2-NAAT-Ergebnis) Diagnose von COVID-19.

6. **Nur Phase 1:** Personen mit hohem Risiko für schweres COVID-19, einschließlich Personen mit einem der folgenden Risikofaktoren:

- Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Chronische Lungenerkrankung
- Asthma
- Derzeitiges Dampfen oder Rauchen
- Chronisches Rauchen in der Vorgeschichte im Vorjahr
- Chronische Lebererkrankung
- Chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 oder schlimmer (glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m).^{2})
- Wohnhaft in einer Langzeiteinrichtung
- BMI >30 kg/m^{2}
- Erwarten Sie die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung innerhalb der nächsten 6 Monate

7. **Nur Phase 1:** Personen, die derzeit in Berufen arbeiten, bei denen ein hohes Risiko einer Exposition gegenüber SARS-CoV-2 besteht (z. B. medizinisches Personal, Notfallpersonal).

8. Immungeschwächte Personen mit bekannter oder vermuteter Immunschwäche, festgestellt durch Anamnese und/oder Labor-/körperliche Untersuchung.

9. **Nur Phase 1:** Personen mit einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen oder einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine therapeutische Intervention erfordert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: systemischer oder kutaner Lupus erythematodes, Autoimmunarthritis/rheumatoide Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Sjögren-Syndrom, idiopathische Thrombozytopenie purpura, Glomerulonephritis , Autoimmunthyreoiditis, Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis), Psoriasis und insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 1).

10. Blutungsdiathese oder Zustand im Zusammenhang mit längerer Blutung, der nach Ansicht des Prüfers eine intramuskuläre Injektion kontraindizieren würde.

11. Frauen, die schwanger sind oder stillen.

Vorherige/begleitende Therapie:

12. Vorherige Impfung mit einem beliebigen Coronavirus-Impfstoff.

13. Personen, die eine Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie, einschließlich Zytostatika oder systemischen Kortikosteroiden, erhalten, z. B. wegen Krebs oder einer Autoimmunerkrankung, oder deren Erhalt während der gesamten Studie geplant ist. Wenn systemische Kortikosteroide kurzfristig verabreicht wurden

Für die Behandlung einer akuten Erkrankung sollten Teilnehmer nicht in die Studie aufgenommen werden, bevor die Kortikosteroidtherapie mindestens 28 Tage vor der Verabreichung der Studienintervention unterbrochen wurde. Inhaliert/vernebelt (außer für Teilnehmer an Phase 1 – siehe Ausschlusskriterium 14), intraartikuläre, intrabursale oder topische (Haut oder Augen) Kortikosteroide sind zulässig.

14. **Nur Phase 1:** Regelmäßige Einnahme von inhalierten/vernebelten Kortikosteroiden.

15. Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulin ab 60 Tagen vor Verabreichung der Studienintervention oder geplanter Erhalt während der gesamten Studie.

Vorherige/gleichzeitige klinische Studienerfahrung:

16. Teilnahme an anderen Studien mit Studienintervention innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn und/oder während der Studienteilnahme.

17. Frühere Teilnahme an anderen Studien mit Studieninterventionen, die Lipid-Nanopartikel enthalten.

Diagnostische Beurteilungen:

18. **Nur Phase 1:** Positiver serologischer Test auf SARS-CoV-2-IgM- und/oder IgG-Antikörper beim Screening-Besuch.

19. **Nur Phase 1:** Jeder Screening-Hämatologie- und/oder Blutchemie-Laborwert, der der Definition einer Anomalie ≥ Grad 1 entspricht.

    Notiz: Mit Ausnahme von Bilirubin können Teilnehmer mit stabilen Anomalien Grad 1 (gemäß der Toxizitätsbewertungsskala) nach Ermessen des Prüfarztes als geeignet angesehen werden. (Hinweis: Eine „stabile“ Laboranomalie Grad 1 ist definiert als ein Bericht von Grad 1 bei einer ersten Blutprobe, der bei wiederholten Tests an einer zweiten Probe desselben Teilnehmers ≤ Grad 1 bleibt.)

20. **Nur Phase 1:** Positiver Test auf HIV, Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis-B-Kernantikörper (HBc-Abs) oder Hepatitis-C-Virus-Antikörper (HCV-Abs) beim Screening-Besuch.

21. **Nur Phase 1:** SARS-CoV-2 NAAT-positiver Nasenabstrich innerhalb von 24 Stunden vor Erhalt der Studienintervention.

Weitere Ausschlüsse:

22. Mitarbeiter des Prüfzentrums oder Mitarbeiter von Pfizer/BioNTech, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, Personal des Prüfzentrums, das ansonsten vom Prüfarzt beaufsichtigt wird, und deren jeweilige Familienangehörige.

5.3. Überlegungen zum Lebensstil

5.3.1. Empfängnisverhütung

Der Prüfer oder sein Beauftragter wird in Absprache mit dem Teilnehmer bestätigen, dass der Teilnehmer aus der zulässigen Liste der Verhütungsmethoden eine geeignete Verhütungsmethode für den einzelnen Teilnehmer und seine Partner ausgewählt hat (siehe Anhang 4,Abschnitt 10.4.4) und bestätigt, dass der Teilnehmer in die konsequente und korrekte Verwendung eingewiesen wurde. Zu den in der SoA angegebenen Zeitpunkten informiert der Prüfer oder Beauftragte den Teilnehmer über die Notwendigkeit, hochwirksame Verhütungsmittel konsequent und korrekt anzuwenden, und dokumentiert das Gespräch und die Bestätigung des Teilnehmers im Teilnehmerdiagramm (die Teilnehmer müssen ihre konsistente und korrekte Anwendung bestätigen). mindestens eine der ausgewählten Verhütungsmethoden). Darüber hinaus wird der Prüfer oder Beauftragte die Teilnehmerin anweisen, sofort anzurufen, wenn die gewählte Verhütungsmethode abgebrochen wird oder wenn bei der Teilnehmerin oder Partnerin eine Schwangerschaft bekannt ist oder vermutet wird.

5.4. Bildschirmfehler

Als Screening-Misserfolge gelten Teilnehmer, die der Teilnahme an der klinischen Studie zustimmen, anschließend aber nicht nach dem Zufallsprinzip einer Studienintervention zugewiesen werden. Es ist ein minimaler Satz an Informationen zu Bildschirmfehlern erforderlich, um eine transparente Berichterstattung über Bildschirmfehler-Teilnehmer sicherzustellen, um die CONSORT-Veröffentlichungsanforderungen zu erfüllen und auf Anfragen von Regulierungsbehörden zu reagieren. Zu den minimalen Informationen gehören Demografie, Details zu Bildschirmfehlern, Zulassungskriterien und etwaige SAE.

Personen, die die Kriterien für die Teilnahme an dieser Studie nicht erfüllen (Screening-Fehler), können unter einer anderen Teilnehmernummer erneut überprüft werden.

5.5. Kriterien für die vorübergehende Verzögerung der Einschreibung/Randomisierung/ Studieninterventionsverwaltung

Die folgenden Erkrankungen sind vorübergehend oder selbstlimitierend und ein Teilnehmer kann geimpft werden, sobald die Erkrankung(n) abgeklungen ist/sind und keine anderen Ausschlusskriterien erfüllt sind.

1. Aktuelle fieberhafte Erkrankung (Körpertemperatur ≥ 100,4 °F [≥ 38 °C]) oder andere akute Erkrankung innerhalb von 48 Stunden vor der Verabreichung der Studienintervention. Dazu gehören aktuelle Symptome, die auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung hinweisen könnten:
    - Neuer oder verstärkter Husten;
    - Neue oder verstärkte Atemnot;
    - Schüttelfrost;
    - Neue oder verstärkte Muskelschmerzen;
    - Neuer Geschmacks-/Geruchsverlust;

- Halsentzündung;
- Durchfall;
- Erbrechen.

2. Erhalt eines saisonalen oder pandemischen Influenza-Impfstoffs innerhalb von 14 Tagen oder eines anderen Nichtstudienimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung der Studienintervention.

3. Voraussichtlicher Erhalt eines saisonalen oder pandemischen Influenza-Impfstoffs innerhalb von 14 Tagen oder eines anderen Nichtstudienimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen nach Verabreichung der Studienintervention.

4. Erhalt kurzfristiger (<14 Tage) systemischer Kortikosteroide. Die Verabreichung der Studienintervention sollte verschoben werden, bis die systemische Anwendung von Kortikosteroiden für mindestens 28 Tage eingestellt wurde. Inhalierte/vernebelte, intraartikuläre, intrabursale oder topische (Haut oder Augen) Kortikosteroide sind zulässig.

6. STUDIENINTERVENTION

Unter Studienintervention versteht man alle Prüfinterventionen, vermarkteten Produkte, Placebos, medizinischen Geräte oder Studienverfahren, die einem Studienteilnehmer gemäß dem Studienprotokoll verabreicht werden sollen.

In der Studie wird ein 2-Dosen-Schema (im Abstand von 21 Tagen) mit verschiedenen Dosierungen von 2 Prüfkandidaten für RNA-Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen COVID-19 in 3 Altersgruppen (18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre) evaluiert Alter und ≥12 Jahre alt [geschichtet als 12-15, 16-55 oder >55 Jahre alt]).

Diese beiden in der Erprobung befindlichen RNA-Impfstoffkandidaten, ergänzt um ein Placebo mit Kochsalzlösung, sind die drei potenziellen Studieninterventionen, die einem Studienteilnehmer verabreicht werden können:

- BNT162b1 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für die RBD kodiert): 10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg
- BNT162b2 (BNT162-RNA-LNP-Impfstoff, der modRNA nutzt und für P2 S kodiert): 10 µg, 20 µg, 30 µg
- Normale Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion)

Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

6.1. Verwaltete Studienintervention(en).

Interventionsname	BNT162b1 (BNT162 RNA-LNP Verwendung von Impfstoffen modRNA)	BNT162b2 (BNT162 RNA-LNP Verwendung von Impfstoffen modRNA)	Kochsalzlösung-Placebo
Typ	Impfstoff	Impfstoff	Placebo
Dosierungsformulierung	modRNA	modRNA	Normale Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion)
Einheitsdosisstärke(n)	250 µg/0,5 ml	250 µg/0,5 ml	N / A
Dosierungsstufe(n)A	10, 20, 30, 100 µg	10, 20, 30 µg	N / A
Verwaltungsweg	Intramuskuläre Injektion	Intramuskuläre Injektion	Intramuskuläre Injektion
Verwenden	Experimental	Experimental	Placebo
IMP oder NIMP	IMP	IMP	IMP
Beschaffung	Zentrale Bereitstellung durch den Sponsor	Zentrale Bereitstellung durch den Sponsor	Zentrale Bereitstellung durch den Sponsor
Verpackung und Etikettierung	Die Studienintervention wird in einem Glasfläschchen als offene Lieferung bereitgestellt. Jedes Fläschchen wird entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Landes gekennzeichnet Erfordernis	Die Studienintervention wird in einem Glasfläschchen als offene Lieferung bereitgestellt. Jedes Fläschchen wird entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Landes gekennzeichnet Erfordernis	Die Studienintervention wird in einem Glas- oder Kunststofffläschchen als offene Lieferung bereitgestellt. Jedes Fläschchen wird entsprechend den Anforderungen des Landes gekennzeichnet

A. Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen möglicherweise nicht begonnen werden, Gruppen kann vorzeitig beendet werden und/oder es können Gruppen hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder die zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

6.1.1. Herstellungsprozess

Der Umfang der BNT162b2-Herstellung wurde erhöht, um die zukünftige Versorgung zu unterstützen. BNT162b2, das mithilfe des Herstellungsprozesses erzeugt wird, der eine erhöhte Versorgung unterstützt („Prozess 2"), wird pro Charge etwa 250 Teilnehmern im Alter von 16 bis 55 Jahren in der Studie verabreicht. Die Sicherheit und Immunogenität von prophylaktischem BNT162b2 bei Personen im Alter von 16 bis 55 Jahren, die mit Material geimpft wurden, das unter Verwendung des bestehenden Herstellungsverfahrens „Verfahren 1" erzeugt wurde, und mit Material aus Chargen, die unter Verwendung des Herstellungsverfahrens zur Unterstützung einer erhöhten Versorgung, „Verfahren 2", hergestellt wurden, werden sein beschrieben.

Kurz gesagt beziehen sich die Prozessänderungen auf die Methode zur Herstellung der DNA-Matrize, aus der der RNA-Wirkstoff transkribiert wird, und auf die Reinigungsmethode für den RNA-Wirkstoff. Anschließend wird das Medikament BNT162b2 mithilfe eines erweiterten LNP-Herstellungsprozesses hergestellt.

6.1.2. Verwaltung

Die Teilnehmer erhalten bei jedem Impfbesuch (Besuche 1 und 4 für Teilnehmer der Phase 1, Besuche 1 und 2 für Teilnehmer der Phase 2/3) eine Dosis der Studienintervention, die gemäß der Studie randomisiert wirdSoA. Das zu verabreichende Volumen kann je nach Impfstoffkandidat und Dosisstufe variieren; Ausführliche Informationen finden Sie im IP-Handbuch.

Der Studieneingriff sollte intramuskulär in den Deltamuskel, vorzugsweise des nichtdominanten Arms, verabreicht werden**ungeblendet**Administrator.

Die üblichen Impfpraktiken müssen eingehalten werden und der Impfstoff darf nicht in Blutgefäße injiziert werden. Geeignete Medikamente und andere unterstützende Maßnahmen zur Behandlung einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion sollten gemäß den örtlichen Richtlinien für Standardimpfungspraktiken verfügbar sein.

Die Durchführung von Studieninterventionen sollte von einem entsprechend qualifizierten, GCP-geschulten und impfungserfahrenen Mitglied des Studienpersonals (z. B. einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Arzthelfer, einem Krankenpfleger, einem Apotheker oder einem medizinischen Assistenten) durchgeführt werden, sofern dies auf örtlicher oder staatlicher Ebene zulässig ist und institutionelle Beratung.

Details zur Studieninterventionsverwaltung werden im CRF aufgezeichnet.

6.2. Vorbereitung/Handhabung/Lagerung/Verantwortung

1. Der Prüfer oder Beauftragte muss bestätigen, dass während des Transports für alle erhaltenen Studieninterventionen angemessene Temperaturbedingungen aufrechterhalten wurden und dass etwaige Unstimmigkeiten vor der Verwendung der Studienintervention gemeldet und behoben werden.

2. Nur an der Studie teilnehmende Teilnehmer dürfen Studieninterventionen erhalten und nur autorisiertes Personal vor Ort darf Studieninterventionen durchführen oder durchführen. Alle Studieninterventionen müssen in einem sicheren, umweltkontrollierten und überwachten Bereich (manuelle oder automatische Aufzeichnung) gemäß den gekennzeichneten Lagerbedingungen gelagert werden, wobei der Zugang auf den Prüfer und autorisiertes Personal vor Ort beschränkt ist. Zumindest die täglichen Mindest- und Höchsttemperaturen für alle Lagerorte am Standort müssen dokumentiert und auf Anfrage verfügbar sein. In den Daten für arbeitsfreie Tage müssen die Mindest- und Höchsttemperaturen angegeben werden, die seit der vorherigen Dokumentation für alle Lagerorte am Standort bei der Rückkehr zur Geschäftstätigkeit erfasst wurden.

3. Jegliche Abweichungen von den Lagerbedingungen der Studieninterventionsetiketten sollten Pfizer nach Feststellung zusammen mit den ergriffenen Maßnahmen gemeldet werden. Der Standort sollte aktiv nach Möglichkeiten suchen, die Studienintervention schnellstmöglich wieder auf die in der Kennzeichnung beschriebenen Lagerbedingungen zurückzuführen. Sobald eine Exkursion festgestellt wird, muss die Studienintervention unter Quarantäne gestellt werden und darf nicht verwendet werden, bis Pfizer die Erlaubnis zur Verwendung der Studienintervention erteilt. Spezifische Details zur Definition einer Exkursion und Informationen, die die Site für jede Exkursion melden sollte, werden der Site im IP-Handbuch zur Verfügung gestellt.

4. Alle in der SRSD genannten Lagerbedingungen werden durch die auf dem Etikett angegebenen Lagerbedingungen ersetzt.

5. Studieninterventionen sollten in ihren Originalbehältern aufbewahrt werden.

6. Informationen zu den Lagerbedingungen der Studienintervention finden Sie im IP-Handbuch.

7. Der Prüfer, die Einrichtung oder der Leiter der medizinischen Einrichtung (falls zutreffend) sind für die Rechenschaftspflicht, den Abgleich und die Pflege der Aufzeichnungen (d. h. Empfangs-, Abgleichs- und endgültige Verfügungsaufzeichnungen) der Studienintervention verantwortlich, wie z. B. das IPAL oder den Sponsor. zugelassenes Äquivalent. Alle Studieninterventionen werden anhand eines Formulars/einer Aufzeichnung zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen erfasst.

8. Weitere Hinweise und Informationen zur endgültigen Entsorgung ungenutzter Studieninterventionen finden Sie im IP-Handbuch. Jede Zerstörung muss ausreichend dokumentiert werden. Wenn die Vernichtung am Standort des Prüfers genehmigt wird, muss der Prüfer sicherstellen, dass die Materialien unter Einhaltung der geltenden Umweltvorschriften, der institutionellen Richtlinien und etwaiger besonderer Anweisungen von Pfizer vernichtet werden.

Wenn Sie eine Produktbeschwerde feststellen, benachrichtigen Sie den Sponsor innerhalb eines Werktages nach Entdeckung, wie im IP-Handbuch beschrieben.

6.2.1. Vorbereitung und Abgabe

Anweisungen zur Vorbereitung der Studienintervention für die Verabreichung finden Sie im IP-Handbuch. Die Studienintervention sollte von einem entsprechend qualifizierten und erfahrenen Mitglied des Studienpersonals (z. B. einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Arzthelfer, einem Krankenpfleger, einem Apothekenassistenten/-techniker oder einem Apotheker) gemäß den örtlichen, staatlichen und institutionellen Richtlinien vorbereitet und durchgeführt werden. Ein zweiter Mitarbeiter überprüft die Abgabe.

Studienintervention und Placebo werden von qualifiziertem, nicht verblindetem Standortpersonal gemäß dem IP-Handbuch vorbereitet. Die Studienintervention wird so durchgeführt, dass sichergestellt ist, dass die Teilnehmer blind bleiben.

6.3. Maßnahmen zur Minimierung von Verzerrungen: Randomisierung und Verblindung

6.3.1. Zuordnung zur Studienintervention

Die Zuordnung (Randomisierung) der Teilnehmer zu Impfstoffgruppen erfolgt mithilfe eines IRT-Systems (IWR). Das Personal vor Ort (Studienkoordinator oder angegebener Beauftragter) muss Informationen eingeben oder auswählen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die Benutzer-ID und das Passwort, die Protokollnummer und die Teilnehmernummer. Das Personal vor Ort erhält dann eine Impfstoffzuordnung und eine Randomisierungsnummer. Das IRT-System stellt einen Bestätigungsbericht bereit, der die Teilnehmernummer, die Randomisierungsnummer und die zugewiesene Studieninterventionszuordnung enthält. Der Bestätigungsbericht muss in den Dateien der Site gespeichert werden.

Das studienspezifische IRT-Referenzhandbuch und das IP-Handbuch enthalten die Kontaktinformationen und weitere Details zur Verwendung des IRT-Systems.

6.3.2. Blendung des Baustellenpersonals

In dieser beobachterblinden Studie wird das Studienpersonal, das die Studieninterventionen empfängt, lagert, ausgibt, vorbereitet und verwaltet, entblindet. Alle anderen Studien- und Standortmitarbeiter,

einschließlich des Ermittlers, des Ermittlerpersonals und der Teilnehmer sind für Studieninterventionsaufgaben blind. Insbesondere werden die Personen, die die Sicherheit der Teilnehmer bewerten, geblendet. Da sich die BNT162-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffkandidaten und das Placebo im Aussehen unterscheiden, werden die Studieninterventionsspritzen auf eine Weise verabreicht, die verhindert, dass die Studienteilnehmer die Art der Studienintervention anhand ihres Aussehens identifizieren können.

Die Verantwortung des nicht verblindeten Spenders und Administrators muss einer oder mehreren Personen übertragen werden, die nicht an der Bewertung von Studienteilnehmern teilnehmen. Der Kontakt zwischen dem nicht verblindeten Spender und den Studienteilnehmern sowie dem nicht verblindeten Administrator und den Studienteilnehmern sollte auf ein Minimum beschränkt werden. Das verbleibende Personal vor Ort darf keine Studieninterventionsaufgaben kennen.

6.3.3. Blendung des Sponsors

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors für die Untersuchung der Interventionszuweisung entblindetfür die Teilnehmer der Phase 1 . Der Großteil des Sponsorpersonals wird für die Studieninterventionszuteilung in Phase 2/3 blind sein. Das gesamte Labortestpersonal, das serologische Tests durchführt, bleibt für die während der gesamten Studie zugewiesenen/erhaltenen Studieninterventionen blind. Die folgenden Sponsormitarbeiter, die nicht an der verblindeten Durchführung der Studie beteiligt sein werden, werden in Phase 2/3 entblindet (weitere Einzelheiten werden in einem Datenverblindungsplan bereitgestellt):

- Die Mitglieder des Studienteams, die daran beteiligt sind, sicherzustellen, dass die Protokollanforderungen für die Vorbereitung, Handhabung, Zuordnung und Verwaltung der Studienintervention vor Ort erfüllt werden, werden für die Dauer der Studie entblindet (z. B. entblindeter Studienmanager, entblindeter klinischer Forschungsmitarbeiter).

- Nicht verblindete Kliniker, die keine direkten Mitglieder des Studienteams sind und nicht an anderen studienbezogenen Aktivitäten teilnehmen, werden unverblindete Protokollabweichungen überprüfen.

- Ein unabhängiges Team, das Interaktionen mit und Analysen für das DMC unterstützt (sieheAbschnitt 9.6). Dazu gehören ein Statistiker, ein oder mehrere Programmierer, ein klinischer Wissenschaftler und ein medizinischer Beobachter, der Fälle von schwerem COVID-19 nach Eingang überprüft und mindestens wöchentlich unerwünschte Ereignisse auf weitere potenzielle Fälle von schwerem COVID-19 überprüft (sehenAbschnitt 8.2.3).

- Ein Team für unverblindete Einreichungen ist für die Vorbereitung unverblindeter Analysen und Dokumente verantwortlich, um regulatorische Aktivitäten zu unterstützen, die möglicherweise während der laufenden Studie erforderlich sind. Dieses Team wird nur auf Gruppenebene entblindet und hat keinen Zugriff auf einzelne Teilnehmerzuweisungen. Die Programme, die die Übersichtstabellen erstellen, werden vom verblindeten Studienteam entwickelt und validiert, und diese Programme werden vom nicht verblindeten DMC-Team durchgeführt. Das Einreichungsteam hat keinen Zugriff auf nicht verblindete COVID-19-Fälle, es sei denn, die Wirksamkeit wird entweder in einer Zwischenanalyse oder in der Endanalyse erreicht, wie vom DMC festgelegt.

6.3.4. Den Blinden brechen

Das IRT wird mit blindbrechenden Anweisungen programmiert. Im Notfall trägt der Prüfer die alleinige Verantwortung zu bestimmen, ob eine Entblindung der Studieninterventionsaufgabe eines Teilnehmers gerechtfertigt ist. Die Sicherheit der Teilnehmer muss bei einer solchen Entscheidung immer an erster Stelle stehen. Wenn der Prüfer entscheidet, dass eine Entblindung gerechtfertigt ist, sollte er alle Anstrengungen unternehmen, den Sponsor zu kontaktieren, bevor er den Impfstoffauftrag eines Teilnehmers entblindet, es sei denn, dies könnte die weitere Behandlung des Teilnehmers verzögern. Wenn die Impfzuweisung eines Teilnehmers nicht verblindet ist, muss der Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Aufhebung der Verblindung benachrichtigt werden. Das Datum und der Grund für den Bruch der Jalousie müssen in der Quelldokumentation und im CRF vermerkt werden.

Das studienspezifische IRT-Referenzhandbuch und das IP-Handbuch enthalten die Kontaktinformationen und weitere Details zur Verwendung des IRT-Systems.

6.4. Compliance bei Studieninterventionen

Wenn den Teilnehmern vor Ort die Dosis verabreicht wird, erhalten sie unter ärztlicher Aufsicht direkt vom Prüfer oder Beauftragten eine Studienintervention. Datum und Uhrzeit jeder in der Klinik verabreichten Dosis werden in den Quelldokumenten und im CRF erfasst. Die Dosis der Studienintervention und die Identifizierung der Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt der Dosierung von einem Mitglied des Studienzentrumspersonals bestätigt, bei dem es sich nicht um die Person handelt, die die Studienintervention durchführt.

6.5. Begleittherapie

Folgende Begleitmedikamente und Impfungen werden im CRF erfasst:

- Alle Impfungen wurden ab 28 Tagen vor der Studieneinschreibung bis zum 6-monatigen Nachuntersuchungsbesuch erhalten (Besuch 8 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 4 für Teilnehmer der Phase 2/3).

- Die in Abschnitt 6.5.1 aufgeführten verbotenen Medikamente werden aufgezeichnet, einschließlich Start- und Enddatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

- Darüber hinaus werden für Teilnehmer, die in Phase 1 eingeschrieben sind, alle aktuellen Medikamente zu Studienbeginn aufgezeichnet, einschließlich Startdatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

6.5.1. Während des Studiums verboten

Der Erhalt der folgenden Impfstoffe und Medikamente während der unten aufgeführten Zeiträume kann dazu führen, dass ein Teilnehmer von diesem Zeitpunkt an von der Protokollanalyse ausgeschlossen wird und dass die Impfungen bei diesem Teilnehmer möglicherweise abgesetzt werden müssen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Teilnehmer nicht aus der Studie zurückgezogen wird (sieheAbschnitt 7). Medikamente sollten nicht zurückgehalten werden, wenn sie für die medizinische Versorgung eines Teilnehmers erforderlich sind.

Sofern dies nicht als medizinisch notwendig erachtet wird, sollten innerhalb von 28 Tagen vor und 28 Tagen nach jeder Studienimpfung keine anderen Impfstoffe als die Studienintervention verabreicht werden. Eine Ausnahme hiervon besteht darin, dass der Impfstoff gegen saisonale und pandemische Grippe mindestens 14 Tage nach oder mindestens 14 Tage vor der Durchführung der Studienintervention verabreicht werden kann.

Erhalt einer chronischen systemischen Behandlung mit bekannten immunsuppressiven Medikamenten oder Strahlentherapie innerhalb von 60 Tagen vor der Einschreibung bis zum Abschluss der Studie.

Die Einnahme von systemischen Kortikosteroiden (≥20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) für ≥14 Tage ist ab 28 Tagen vor der Einschreibung für Besuch 7 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 3 für Teilnehmer der Phase 2/3 verboten.

Erhalt inhalierter/vernebelter Kortikosteroide ab 28 Tagen vor der Einschreibung bis zu Besuch 7 (einmonatiger Nachuntersuchungsbesuch) für Teilnehmer der Phase 1.

Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen innerhalb von 60 Tagen vor der Einschreibung bis zum Abschluss der Studie.

Der Erhalt eines anderen (nicht studienbezogenen) Coronavirus-Impfstoffs zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder während der Studienteilnahme ist untersagt.

Prophylaktische Antipyretika und andere Schmerzmittelverhindern Symptome im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienintervention sind nicht zulässig. Wenn ein Teilnehmer jedoch ein Medikament gegen eine andere Erkrankung einnimmt, auch wenn dieses möglicherweise fiebersenkende oder schmerzlindernde Eigenschaften hat, sollte es vor der Studienimpfung nicht zurückgehalten werden.

6.5.2. Während des Studiums erlaubt

Der Einsatz von Antipyretika und anderen Schmerzmittelnbehandeln Symptome im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienintervention oder anhaltenden Erkrankungen sind zulässig.

Andere Medikamente als die, die in verboten sindAbschnitt 6.5.1zur Behandlung vorbestehender stabiler Erkrankungen erforderlich ist, ist zulässig.

Inhaliert (außer bei Teilnehmern der Phase 1 – sieheAbschnitt 6.5.1), topische oder lokalisierte Injektionen von Kortikosteroiden (z. B. intraartikuläre oder intrabursale Verabreichung) sind zulässig.

6.6. Dosisänderung

Dieses Protokoll ermöglicht eine gewisse Änderung der Impfstoffdosis für einzelne Teilnehmer und/oder Dosisgruppen gegenüber dem derzeit beschriebenen Dosierungsplan. Aus Gründen der Reaktogenität, Verträglichkeit oder Sicherheit kann das IRC empfehlen, die zweite Dosis der Studienintervention zu reduzieren und/ oder den Abstand zwischen den Dosen zu verlängern.

Wenn ein Teilnehmer aufgrund eines Medikationsfehlers bei Besuch 1 eine Dosis BNT162b2 und bei Besuch 2 eine Dosis Placebo erhält (oder umgekehrt), sollte dem Teilnehmer die Möglichkeit geboten werden, bei einem außerplanmäßigen Besuch eine zweite Dosis BNT162b2 zu erhalten . In dieser Situation:

- Holen Sie eine Einverständniserklärung zur Verabreichung der zusätzlichen Dosis ein.
- Messen Sie die Körpertemperatur des Teilnehmers.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.
- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.
- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.
- Der Teilnehmer sollte sich weiterhin an den normalen Besuchsplan halten, muss jedoch nach der zweiten Dosis BNT162b2 einen Monat lang auf nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und sechs Monate lang auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Dies erfordert, dass Nebenwirkungen entweder durch außerplanmäßige Telefonkontakte und/ oder persönliche Besuche hervorgerufen werden.

6.7. Intervention nach Studienende

Am Ende der Studie wird den Studienteilnehmern keine Intervention angeboten.

7. ABBRUCH DER STUDIENINTERVENTION UND ABBRUCH/RÜCKTRITT DES TEILNEHMERS

7.1. Abbruch der Studienintervention

In seltenen Fällen kann es für einen Teilnehmer erforderlich sein, die Studienintervention dauerhaft abzubrechen (endgültiger Abbruch). Gründe für den endgültigen Abbruch der Studienintervention können sein: UE; Teilnehmerwunsch; Ermittleranfrage; Schwangerschaft; Protokollabweichung (einschließlich der Nichterfüllung aller Einschlusskriterien oder der Erfüllung eines oder mehrerer Ausschlusskriterien). Im Allgemeinen ist es vorzuziehen, dass die zweite Dosis verabreicht wird, es sei denn, der Prüfer hält die Verabreichung der zweiten Dosis für unsicher oder der Teilnehmer möchte sie nicht erhalten. Beachten Sie, dass ein positives SARS-CoV-2 NAAT-Ergebnis ohne Symptome das Ausschlusskriterium 5 nicht erfüllt und nicht zum Abbruch der Studienintervention führen sollte, wohingegen eine COVID-19-Diagnose das Ausschlusskriterium 5 erfüllt und zum Abbruch der Studienintervention führen sollte (sieheAbschnitt 8.15).

Beachten Sie, dass der Abbruch der Studienintervention keinen Rücktritt von der Studie bedeutet. Gemäß den Studienschätzungen wird der Teilnehmer dies tun, wenn die Studienintervention endgültig abgebrochen wird

verbleiben in der Studie, um auf Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit untersucht zu werden. Siehe dieSoA für die Datenerhebung zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienintervention und für die Nachverfolgung etwaiger weiterer Auswertungen, die abgeschlossen werden müssen.

Im Falle eines Abbruchs der Studienintervention muss auf dem entsprechenden CRF/in den Krankenakten dokumentiert werden, ob der Teilnehmer den weiteren Erhalt der Studienintervention oder auch den Studienablauf, die Studiennachbeobachtung nach der Behandlung und/oder die künftige Erhebung von Studieninterventionen abbricht Weitere Informationen.

7.2. Abbruch/Rücktritt des Teilnehmers von der Studie

Ein Teilnehmer kann jederzeit auf eigenen Wunsch von der Studie zurücktreten. Gründe für den Abbruch der Studie können sein:

- Weigerte sich, weitere Folgemaßnahmen durchzuführen;
- Für die Nachverfolgung verloren;
- Tod;
- Studie vom Sponsor abgebrochen;
- UE;
- Teilnehmeranfrage;
- Anfrage des Ermittlers;
- Protokollabweichung.

Wenn ein Teilnehmer zu einem geplanten Besuch nicht zurückkehrt, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um den Teilnehmer zu kontaktieren. Alle Kontaktversuche zum Teilnehmer und die bei Kontaktversuchen erhaltenen Informationen müssen im Quelldokument des Teilnehmers dokumentiert werden. In jedem Fall sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Ergebnisse der Teilnehmer nach Möglichkeit zu dokumentieren.

Der Prüfer oder sein Beauftragter sollte den Grund für den Rückzug im CRF für alle Teilnehmer erfassen.

Wenn ein Teilnehmer aus der Studie austritt, kann er/sie die Vernichtung aller übrigen entnommenen und nicht getesteten Proben verlangen. Der Prüfer muss solche Anfragen in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und den Sponsor entsprechend benachrichtigen.

Tritt der Teilnehmer von der Studie zurück und widerruft er auch seine Einwilligung (vglAbschnitt 7.2.1) zur Offenlegung zukünftiger Informationen sollten keine weiteren Auswertungen vorgenommen und keine zusätzlichen Daten erhoben werden. Der Sponsor kann die vor dem Widerruf der Einwilligung erhobenen Daten aufbewahren und weiterverwenden.

Das Versäumnis, alle oder einige der Rücknahme-/vorzeitigen Beendigungsverfahren abzuschließen, wird nicht als Protokollabweichung angesehen, solange die Sicherheit des Teilnehmers gewahrt bleibt.

7.2.1. Widerruf der Einwilligung

Teilnehmer, die den Abbruch der Studienintervention beantragen, bleiben in der Studie und müssen weiterhin für die im Protokoll festgelegten Folgemaßnahmen beobachtet werden. Hiervon ausgenommen ist lediglich der ausdrückliche Widerruf der Einwilligung des Teilnehmers in die weitere Kontaktaufnahme mit ihm oder den vom Teilnehmer zuvor zur Auskunftserteilung ermächtigten Personen. Die Teilnehmer sollten den Prüfer nach Möglichkeit schriftlich über die Entscheidung informieren, ihre Zustimmung zu künftigen Nachuntersuchungen zu widerrufen. Der Widerruf der Einwilligung sollte vom Prüfer in den Krankenakten ausführlich dargelegt werden, ob der Widerruf nur für den weiteren Erhalt von Studieninterventionen oder auch für Studienverfahren und/oder Nachuntersuchungen nach der Behandlung erfolgt, und im entsprechenden CRF eingetragen werden Seite. Für den Fall, dass der Vitalstatus gemessen wird (unabhängig davon, ob der Teilnehmer lebt oder tot ist), sollten öffentlich verfügbare Informationen nur dann zur Bestimmung des Vitalstatus verwendet werden, wenn dies entsprechend den örtlichen Gesetzen vorgeschrieben ist.

7.3. Für die Nachverfolgung verloren

Ein Teilnehmer gilt als für die Nachsorge ausgefallen, wenn er wiederholt nicht zu geplanten Besuchen erscheint und vom Studienzentrum nicht kontaktiert werden kann.

Die folgenden Maßnahmen müssen ergriffen werden, wenn ein Teilnehmer einen erforderlichen Studienbesuch nicht wahrnimmt:

- Der Standort muss versuchen, den Teilnehmer zu kontaktieren und den versäumten Besuch so schnell wie möglich zu verschieben und den Teilnehmer über die Wichtigkeit der Einhaltung des zugewiesenen Besuchsplans zu informieren und festzustellen, ob der Teilnehmer mit der Studie fortfahren möchte und/oder sollte;
- Bevor ein Teilnehmer als für die Nachverfolgung verloren gilt, muss der Ermittler oder Beauftragte alle Anstrengungen unternehmen, um den Kontakt mit dem Teilnehmer wiederherzustellen (wenn möglich, drei Telefonanrufe und, falls erforderlich, einen beglaubigten Brief an die letzte bekannte Postanschrift des Teilnehmers oder eine gleichwertige örtliche Adresse). Methoden). Diese Kontaktversuche sollten in der Krankenakte des Teilnehmers dokumentiert werden;
- Sollte der Teilnehmer weiterhin nicht erreichbar sein, gilt dies als Austritt aus der Studie.

8. STUDIENBEWERTUNG UND -VERFAHREN

Der Prüfer (oder ein entsprechender Beauftragter am Prüfstandort) muss vor der Durchführung studienspezifischer Verfahren einen unterzeichneten und datierten ICD erhalten.

Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.

Studienabläufe und ihr zeitlicher Ablauf sind im zusammengefasstSoA. Protokollverzichtserklärungen oder Ausnahmen sind nicht zulässig.

Sicherheitsprobleme sollten sofort nach Auftreten oder Bekanntwerden mit dem Sponsor besprochen werden, um zu entscheiden, ob der Teilnehmer die Studienintervention fortsetzen oder abbrechen sollte.

Einhaltung der Anforderungen an das Studiendesign, einschließlich der imSoA, ist für die Studiendurchführung unabdingbar und erforderlich.

Alle Screening-Bewertungen müssen abgeschlossen und überprüft werden, um zu bestätigen, dass potenzielle Teilnehmer alle Zulassungskriterien erfüllen. Der Prüfer führt ein Screening-Protokoll, um Einzelheiten zu allen überprüften Teilnehmern aufzuzeichnen und gegebenenfalls die Berechtigung zu bestätigen oder Gründe für das Scheitern des Screenings aufzuzeichnen.

Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um sicherzustellen, dass die protokollpflichtigen Tests und Verfahren wie beschrieben durchgeführt werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es von Zeit zu Zeit Umstände geben kann, die außerhalb der Kontrolle des Prüfers liegen und die die Durchführung des Tests unmöglich machen. In diesen Fällen muss der Prüfer alle notwendigen Schritte unternehmen, um die Sicherheit und das Wohlergehen des Teilnehmers zu gewährleisten. Wenn ein protokollpflichtiger Test nicht durchgeführt werden kann, dokumentiert der Prüfer den Grund für den versäumten Test und alle von ihm ergriffenen Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Prozesse so schnell wie möglich eingehalten werden. Das Studienteam muss rechtzeitig über diese Vorfälle informiert werden.

Für die zu sammelnden und zu versendenden Proben werden dem Prüfzentrum vor Beginn der Studie detaillierte Anweisungen zur Sammlung, Verarbeitung, Lagerung und zum Versand sowie Kontaktinformationen zur Verfügung gestellt.

Das gesamte Blutentnahmevolumen für einzelne Teilnehmer dieser Studie beträgt ungefähr bis zu: 515 ml für Teilnehmer der Phase 1, 110 ml für Teilnehmer der Phase 2/3 im Alter von ≥ 16 Jahren und 50 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren. Jahr Altersschicht. Darüber hinaus werden bei einem ungeplanten Genesungsbesuch immer dann 20 ml Blut für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren entnommen, wenn bei einem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, die auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung hinweisen Infektion. Ausgewählte Teilnehmer der Phase 1 werden außerdem gebeten, bei Besuch 5, 6 oder 7 eine zusätzliche Blutprobe von etwa 170 ml abzugeben. Diese Teilnehmer hätten daher während des 24-monatigen Studienzeitraums ein Gesamtblutentnahmevolumen von 700 ml. Weitere zusätzliche Blutproben können für Sicherheitsbewertungen zu den von Pfizer festgelegten Zeiten entnommen werden, vorausgesetzt, dass das während der Studie entnommene Gesamtvolumen an keinem Zeitraum von 60 aufeinanderfolgenden Tagen 550 ml überschreitet.

8.1. Wirksamkeits- und/oder Immunogenitätsbewertungen

Die Wirksamkeit wird während der gesamten Teilnahme eines Teilnehmers an der Studie durch Überwachung auf mögliche Fälle von COVID-19 bewertet. Wenn bei einem Teilnehmer zu irgendeinem Zeitpunkt eine akute Atemwegserkrankung auftritt (sieheAbschnitt 8.13), wird für die Zwecke der Studie davon ausgegangen, dass er oder sie möglicherweise an einer COVID-19-Erkrankung leidet.[9]In diesem Fall sollte sich der Teilnehmer mit dem Standort in Verbindung setzen, ein persönlicher oder telemedizinischer Besuch stattfinden und die Bewertungen sollten gemäß den Angaben in der SoA durchgeführt werden. Die Untersuchungen umfassen einen Nasenabstrich (mittlere Nasenmuschel), der in einem Zentrallabor mithilfe einer Reverse-Transkriptions-Polymerase getestet wird

Kettenreaktionstest (RT-PCR) (Cepheid; von der FDA gemäß EUA zugelassen) oder ein anderer gleichwertiger auf Nukleinsäureamplifikation basierender Test (z. B. NAAT) zum Nachweis von SARS-CoV-2. Darüber hinaus sind klinische Informationen und Ergebnisse lokaler Standard-Pflegetests (wie in beschrieben) verfügbarAbschnitt 8.13) wird bewertet. Für die Falldefinition wird das NAAT-Ergebnis des Zentrallabors verwendet, es sei denn, vom Zentrallabor ist kein Ergebnis verfügbar. In diesem Fall kann ein lokales NAAT-Ergebnis verwendet werden, wenn es mit einem der folgenden Tests ermittelt wurde:

- Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2
- Roche cobas SARS-CoV-2 Echtzeit-RT-PCR-Test (EUA200009/A001)
- Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2-Assay (EUA200023/A001)

Es werden zwei Definitionen von SARS-CoV-2-bedingten Fällen und SARS-CoV-2-bedingten schweren Fällen berücksichtigt (für beide ist das Datum des Beginns des Falles das Datum, an dem die Symptome beim Teilnehmer erstmals auftraten; wenn Wenn innerhalb von 4 Tagen nach Abklingen aller vorherigen Symptome neue Symptome gemeldet werden, werden sie als Teil einer einzigen Krankheit betrachtet):

- Bestätigtes COVID-19: Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome und SARS-CoV-2 NAAT-positiv während oder innerhalb von 4 Tagen vor oder nach der symptomatischen Phase, entweder im Zentrallabor oder in einer örtlichen Testeinrichtung (unter Verwendung von: ein akzeptabler Test):
  - Fieber;
  - Neuer oder verstärkter Husten;
  - Neue oder verstärkte Atemnot;
  - Schüttelfrost;
  - Neue oder verstärkte Muskelschmerzen;
  - Neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust;
  - Halsentzündung;
  - Durchfall;
  - Erbrechen.

Die zweite Definition, die möglicherweise aktualisiert wird, sobald mehr über COVID-19 bekannt wird, umfasst die folgenden zusätzlichen, vom CDC definierten Symptome (aufgelistet unter https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/ symptome.html):

- Ermüdung;

- Kopfschmerzen;
- Verstopfte Nase oder laufende Nase;
- Brechreiz.

- Bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf: Bestätigter COVID-19-Verlauf und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome:
  - Klinische Ruhesymptome, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (RR ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, $SpO_2 \leq 93$ % der Raumluft auf Meereshöhe oder PaO_2/FiO_2 <300 mm Hg);
  - Atemversagen (definiert als Bedarf an High-Flow-Sauerstoff, nichtinvasiver Beatmung, mechanischer Beatmung oder ECMO);
  - Anzeichen eines Schocks (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg oder Bedarf an Vasopressoren);
  - Erhebliche akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung*;
  - Aufnahme auf eine Intensivstation;
  - Tod.

Das DMC kann je nach neuen Informationen eine Änderung der Definition einer schweren Erkrankung empfehlen.

* Drei verblindete Fallprüfer (medizinisch qualifizierte Pfizer-Mitarbeiter) werden alle potenziellen COVID-19-Erkrankungsereignisse überprüfen. Wenn ein NAAT-bestätigter Fall in Phase 2/3 allein aufgrund dieses Kriteriums als schwerwiegend eingestuft werden kann oder nicht, werden die verblindeten Daten von den Fallprüfern überprüft, um zu beurteilen, ob das Kriterium erfüllt ist; Die Mehrheitsmeinung wird sich durchsetzen.

Darüber hinaus wird für Teilnehmer ohne klinische Präsentation von COVID-19 eine serologische Definition verwendet:

- Bestätigte Serokonversion zu SARS-CoV-2 ohne bestätigtes COVID-19: positives N-bindendes Antikörper-Ergebnis bei einem Teilnehmer mit einem vorherigen negativen N-bindenden Antikörper-Ergebnis

Bei den im angegebenen Termin werden Serumproben für Immunogenitätstests entnommenSoA. Die folgenden Tests werden durchgeführt:

- SARS-CoV-2-Neutralisierungstest

- S1-bindender IgG-Spiegeltest
- RBD-bindender IgG-Spiegeltest
- N-bindender Antikörpertest

Beachten Sie, dass alle Immunogenitätsanalysen auf im Zentrallabor analysierten Proben basieren. Der Schnelltest wird nur beim Screening an allen Standorten durchgeführt, die Teilnehmer in Phase 1 rekrutieren (sieheAbschnitt 8.11.1.1), um die Berechtigung festzustellen.

Serum, das aus der zusätzlichen ca. 170-ml-Blutprobe ausgewählter Teilnehmer der Phase 1 bei Besuch 5, 6 oder 7 gewonnen wird, wird für explorative COVID-19-Forschung verwendet, um einen Ersatzendpunkt festzulegen, der mit einiger Wahrscheinlichkeit den klinischen Nutzen vorhersagen kann .

8.1.1. Biologische Proben

Blut- und Nasenabstrichproben werden ausschließlich für wissenschaftliche Forschungszwecke verwendet. Jede Probe wird mit einem Code gekennzeichnet, sodass das Laborpersonal, das die Proben testet, die Identität des Teilnehmers nicht kennt. Proben, die nach der Durchführung der im Protokoll beschriebenen Tests übrig bleiben, können von Pfizer gelagert werden. Sofern keine zeitliche Begrenzung aufgrund örtlicher Vorschriften oder ethischer Anforderungen erforderlich ist, werden die Proben bis zu 15 Jahre nach Ende der Studie aufbewahrt und anschließend vernichtet. Wenn die ICD dies zulässt, können gelagerte Proben für zusätzliche Tests verwendet werden, um die Immunreaktionen auf den/die Impfstoff(e), die in diesem Protokoll untersucht werden, besser zu verstehen, um die Entwicklung anderer Produkte zu unterstützen und/oder zur Unterstützung von impfstoffbezogenen Testarbeiten Impfprogramme. Es werden keine Tests der DNA des Teilnehmers durchgeführt.

Der Teilnehmer kann jederzeit verlangen, dass seine Proben, sofern noch identifizierbar, vernichtet werden; Alle bereits aus diesen Proben gesammelten Daten werden jedoch weiterhin für diese Forschung verwendet. Die biologischen Proben dürfen mit anderen Forschern geteilt werden, solange die Vertraulichkeit gewahrt bleibt und keine Tests der DNA des Teilnehmers durchgeführt werden.

8.2. Sicherheitsbewertungen

Geplante Zeitpunkte für alle Sicherheitsbewertungen sind im angegebenSoA. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Bei allen Teilnehmern wird bei ihrem ersten Besuch eine klinische Beurteilung, einschließlich der Krankengeschichte, durchgeführt, um einen Ausgangswert festzulegen. Signifikante Krankengeschichten und Beobachtungen aus etwaigen körperlichen Untersuchungen werden im CRF dokumentiert.

AEs und SAEs werden wie in definiert erfasst, aufgezeichnet und gemeldetAbschnitt 8.3.

Akute Reaktionen innerhalb der ersten 4 Stunden nach Verabreichung der Studienintervention (für die ersten 5 geimpften Teilnehmer in jeder Phase-1-Gruppe) und innerhalb der ersten 30 Minuten (für die übrigen Teilnehmer) werden im AE CRF bewertet und dokumentiert .

Zu den Sicherheitsparametern gehören außerdem Reaktogenitäts-E-Tagebuchberichte über lokale Reaktionen und systemische Ereignisse (einschließlich Fieber) sowie die Verwendung von fiebersenkenden Medikamenten, die in den 7 Tagen nach der Verabreichung der Studienintervention bei einer Untergruppe von Teilnehmern auftraten. Diese prospektiv selbst erfassten Vorkommnisse lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse werden wie in Abschnitt 8.2.2 beschrieben eingestuft. Bei Teilnehmern, die nicht zur Untergruppe der Reaktogenität gehören, sollten diese lokalen Reaktionen und systemischen Ereignisse gemäß erkannt und als UE gemeldet werden
Abschnitt 8.3.2.

8.2.1. Klinische Sicherheitslaborbewertungen (nur Teilnehmer der Phase 1)

SehenAnlage 2für die Liste der durchzuführenden klinischen Sicherheitslabortests und dieSoAfür den Zeitpunkt und die Häufigkeit. Alle protokollpflichtigen Laboruntersuchungen, wie in definiert Anlage 2, muss in Übereinstimmung mit dem Laborhandbuch und dem durchgeführt werdenSoA. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Der Prüfer muss den Laborbericht überprüfen, diese Überprüfung dokumentieren und alle klinisch relevanten Änderungen, die während der Studie auftreten, im Abschnitt „UE“ des CRF protokollieren. Sehen Anlage 2für die Bewertungsskala zur Beurteilung klinisch signifikanter auffälliger Laborbefunde. Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sind solche, die nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, der Prüfer beurteilt sie als schwerwiegender als aufgrund des Zustands des Teilnehmers erwartet.

Alle Labortests mit Werten, die während der Teilnahme an der Studie oder innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienintervention als klinisch signifikant abnormal angesehen wurden, sollten wiederholt werden, bis die Werte wieder normal oder dem Ausgangswert entsprechen oder vom Prüfer oder medizinischen Monitor nicht mehr als klinisch signifikant angesehen werden.

Wenn diese Werte innerhalb eines vom Prüfer als angemessen erachteten Zeitraums nicht auf den Normalwert/ Ausgangswert zurückkehren, sollte die Ätiologie ermittelt und der Sponsor benachrichtigt werden.

SehenAnhang 5für Handlungsvorschläge und Folgebeurteilungen im Falle einer möglichen arzneimittelinduzierten Leberschädigung (DILI).

8.2.2. Elektronisches Tagebuch

Die Teilnehmer müssen über einen Antrag ein E-Tagebuch zur Reaktogenität ausfüllen (sieheAbschnitt 8.14) auf einem bereitgestellten Gerät oder auf dem persönlichen Gerät des Teilnehmers installiert. Alle Teilnehmer in Phase 1 und eine Untergruppe von mindestens den ersten 6000 in Phase 2/3 randomisierten Teilnehmern werden gebeten, lokale Reaktionen, systemische Ereignisse und den Einsatz fiebersenkender Medikamente sieben Tage lang nach der Verabreichung der Studienintervention zu überwachen und aufzuzeichnen. Alle Teilnehmer der Phase 3, die HIV-positiv oder 12 bis 15 Jahre alt sind, werden in diese Untergruppe aufgenommen. Darüber hinaus werden Teilnehmer im Alter von 16 bis 17 Jahren, die gemäß Protokolländerung 9 und höher eingeschrieben sind, in die Untergruppe der Reaktogenität einbezogen. Das E-Tagebuch zur Reaktogenität ermöglicht die Aufzeichnung dieser Bewertungen nur innerhalb eines festgelegten Zeitfensters und bietet so eine genaue Darstellung der Erfahrungen des Teilnehmers zu diesem Zeitpunkt. Daten zu lokalen Reaktionen und systemischen Ereignissen, die im E-Tagebuch zur Reaktogenität gemeldet werden, werden übertragen

elektronisch an einen Drittanbieter übermittelt, wo sie den Prüfärzten und den Pfizer-Ärzten jederzeit über ein internetbasiertes Portal zur Überprüfung zur Verfügung stehen.

In vom Anbieter und Pfizer vereinbarten Abständen werden diese Daten zur Analyse und Berichterstattung elektronisch in die Datenbank von Pfizer übertragen. Diese Daten müssen vom Prüfarzt im CRF nicht als UE gemeldet werden.

Im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung müssen Prüfer (oder Beauftragte) die E-Tagebuchdaten zur Reaktogenität in regelmäßigen Abständen online überprüfen.

Der Prüfer oder Beauftragte muss vom Teilnehmer Stoppdaten für alle laufenden lokalen Reaktionen, systemischen Ereignisse oder die Einnahme fiebersenkender Medikamente am letzten Tag, an dem das E-Tagebuch zur Reaktogenität ausgefüllt wurde, einholen. Die Stoppdaten sollten in den Quelldokumenten dokumentiert und die Informationen im CRF eingegeben werden.

8.2.2.1. Bewertungsskalen

Die in dieser Studie verwendeten Bewertungsskalen zur Bewertung lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse, wie unten beschrieben, leiten sich von den Richtlinien des FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) zu Toxizitätsbewertungsskalen für gesunde erwachsene Freiwillige ab, die an klinischen Studien zu präventiven Impfstoffen teilnehmen.[8]

8.2.2.2. Lokale Reaktionen

Während des Berichtszeitraums im E-Tagebuch zur Reaktogenität werden die Teilnehmer gebeten, Rötungen, Schwellungen und Schmerzen an der Injektionsstelle zu beurteilen und die Symptome im E-Tagebuch zur Reaktogenität aufzuzeichnen. Wenn eine lokale Reaktion über das Ende des Zeitraums des E-Tagebuchs zur Reaktogenität nach der Impfung hinaus anhält, wird der Teilnehmer gebeten, diese Informationen zu melden. Der Prüfer gibt diese zusätzlichen Informationen in das CRF ein.

Rötungen und Schwellungen werden gemessen und in Messgeräteeinheiten (Bereich: 1 bis 21) aufgezeichnet und dann während der Analyse anhand der Bewertungsskala in Tabelle 1 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder schwer kategorisiert. Messgeräteeinheiten können in Zentimeter umgerechnet werden nach folgender Formel: 1 Messgeräteeinheit = 0,5 cm. Schmerzen an der Injektionsstelle werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 1 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder stark bewertet.

Wenn im E-Tagebuch zur Reaktogenität eine lokale Reaktion vom Grad 3 gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person ist in der Lage, die lokale Reaktion eines Teilnehmers als Grad 4 einzustufen. Wenn bei einem Teilnehmer eine bestätigte lokale Reaktion vom Grad 4 auftritt, muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen und, falls festgestellt wird, dass sie mit der Verabreichung von in Zusammenhang steht Nach Ablauf der Studienintervention werden bei diesem Teilnehmer weitere Impfungen abgesetzt.

Tabelle 1. Bewertungsskala für lokale Reaktionen

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Schmerzen am Injektionsstelle	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	In Konflikt geraten mit Aktivität	Verhindert tägliche Aktivität	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Schmerzen
Rötung	> 2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten)	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten)	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten)	Nekrose bzw exfoliative Dermatitis
Schwellung	> 2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten)	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten)	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten)	Nekrose

8.2.2.3. Systemische Ereignisse

Während des Berichtszeitraums des E-Tagebuchs zur Reaktogenität werden die Teilnehmer gebeten, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen sowie neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen zu beurteilen und die Symptome im E-Tagebuch zur Reaktogenität aufzuzeichnen. Die Symptome werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 2 als nicht vorhanden, leicht, mittelschwer oder schwer bewertet.

Wenn im E-Tagebuch zur Reaktogenität ein systemisches Ereignis 3. Grades gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person kann das systemische Ereignis eines Teilnehmers als Grad 4 einstufen. Wenn bei einem Teilnehmer ein bestätigtes systemisches Ereignis vom Grad 4 auftritt, muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen und, falls festgestellt wird, dass es mit der Verabreichung von in Zusammenhang steht Nach Ablauf der Studienintervention werden bei diesem Teilnehmer weitere Impfungen abgesetzt.

Tabelle 2. Bewertungsskala für systemische Ereignisse

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Erbrechen	1-2 mal rein 24 Stunden	> 2 mal drin 24 Stunden	Erfordert IV Flüssigkeitszufuhr	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für blutdrucksenkender Schock
Durchfall	2 bis 3 weicher Stuhlgang in 24 Stunden	4 bis 5 weicher Stuhlgang in 24 Stunden	6 oder mehr lose Stuhlgang in 24 Stunden	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen schwerem Durchfall
Kopfschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker Kopfschmerzen
Ermüdung/ Müdigkeit	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen schwerer Müdigkeit

Tabelle 2. **Bewertungsskala für systemische Ereignisse**

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Schüttelfrost	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt bei starkem Schüttelfrost
Neu bzw verschlechtert Muskelschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker neuer oder verschlimmerter Muskelschmerzen
Neu bzw verschlechtert Gelenkschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität	Einige Störungen mit Aktivität	Verhindert täglich Routinetätigkeit	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt wegen starker neuer oder sich verschlimmernder Gelenkschmerzen

Abkürzung: IV = intravenös.

8.2.2.4. Fieber

Um Informationen zum Fieber aufzuzeichnen, erhalten die Teilnehmer ein Thermometer mit Anweisungen zur Messung der Mundtemperatur zu Hause. Während des Berichtszeitraums des Reaktogenitäts-E-Tagebuchs wird die Temperatur täglich abends im E-Tagebuch zur Reaktogenität erfasst. Es wird auch jederzeit während der Datenerfassungsperioden des E-Tagebuchs zur Reaktogenität erfasst, wenn Fieber vermutet wird. Fieber ist definiert als eine orale Temperatur von ≥38,0 °C (100,4 °F). Die höchste Temperatur für jeden Tag wird im E-Tagebuch zur Reaktogenität aufgezeichnet. Die Temperatur wird gemessen und auf eine Dezimalstelle genau aufgezeichnet und dann während der Analyse gemäß der in Tabelle 3 gezeigten Skala kategorisiert.

Wenn im E-Tagebuch zur Reaktogenität ein Fieber von ≥ 39,0 °C (102,1 °F) gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Nur ein Prüfer oder eine medizinisch qualifizierte Person kann bestätigen, dass bei einem Teilnehmer Fieber über 40,0 °C (>104,0 °F) liegt. Wenn bei einem Teilnehmer bestätigtes Fieber auftritt > 40,0 °C (>104,0 °F) muss der Prüfer den Sponsor unverzüglich benachrichtigen und, wenn festgestellt wird, dass ein Zusammenhang mit der Durchführung der Studienintervention besteht, werden weitere Impfungen bei diesem Teilnehmer abgebrochen.

Tisch 3. **Skala für Fieber**

≥38,0–38,4 °C (100,4–101,1 °F)
> 38,4–38,9 °C (101,2–102,0 °F)
> 38,9–40,0 °C (102,1–104,0 °F)
> 40,0 °C (>104,0 °F)

8.2.2.5. Antipyretische Medikamente

Die Verwendung fiebersenkender Medikamente zur Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Studieninterventionen wird während des Berichtszeitraums (Tag 1 bis Tag 7) täglich im E-Tagebuch zur Reaktogenität aufgezeichnet.

8.2.3. Stoppregeln für Phase 1

Die folgenden Abbruchregeln gelten für alle Teilnehmer der Phase 1, basierend auf der Überprüfung der UE-Daten und der Reaktogenitätsdaten des E-Tagebuchs, bis zum Beginn von Phase 2/3 oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention in Phase 1, je nachdem, was eintritt später. Diese Daten werden vom Prüfer (oder einem medizinisch qualifizierten Beauftragten) und dem Sponsor fortlaufend überwacht, um jedes Ereignis, das möglicherweise zu einer Stoppregel beiträgt, umgehend zu identifizieren und zu kennzeichnen.

Das Studienteam des Sponsors wird während Phase 1 entblindet, sodass es anhand der individuellen Studieninterventionszuteilung eines Teilnehmers beurteilen kann, ob eine Stoppregel erfüllt wurde oder nicht.

Für den Fall, dass das Personal des Sponsors bestätigt, dass eine Stoppregel erfüllt ist, werden die folgenden Maßnahmen eingeleitet:

- Das IRC wird alle relevanten Daten prüfen.
- Durch die Stoppregel wird die Randomisierung und Studieninterventionsverabreichung für den betroffenen Impfstoffkandidaten aller Dosisstufen und Altersgruppen angehalten.
- Das DMC prüft alle relevanten Daten.
- Für alle geimpften Teilnehmer werden alle anderen routinemäßigen Studiendurchführungsaktivitäten, einschließlich der laufenden Dateneingabe, der Meldung von Nebenwirkungen, der Vervollständigung des E-Tagebuchs zur Reaktogenität der Teilnehmer, der Entnahme von Blutproben und der Nachverfolgung der Teilnehmer, während der Pause fortgesetzt.

Eine Abbruchregel ist erfüllt, wenn nach der Verabreichung des Prüfimpfstoffs BNT162 eine der folgenden Regeln eintritt: Daten von Placebo-Empfängern tragen nicht zu den Abbruchregeln bei. Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten, die vom Prüfer als vom Teilnehmer fälschlicherweise eingegeben bestätigt wurden, tragen nicht zu einer Stoppregel bei.

Die BNT162b-RNA-Plattform wird hinsichtlich ihres Beitrags zu den Stoppregeln insgesamt evaluiert; Die Dosisniveaus der Impfstoffkandidaten innerhalb der Plattform und der Altersgruppen werden dazu beitragen, die Regeln gemeinsam zu stoppen. Es ist jedoch möglich, dass die Empfehlungen einen Stopp oder eine Fortsetzung der Randomisierung mit einem der BNT162-Impfstoffkandidaten beinhalten.

Kriterien für die Stoppregeln für jeden BNT162-Impfstoffkandidaten:

1. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, ein SUE entwickelt, das vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend eingestuft wird oder für das es keine alternative, plausible, zuordenbare Ursache gibt.

2. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, nach der Impfung eine lokale Reaktion 4. Grades oder ein systemisches Ereignis entwickelt (sieheAbschnitt 8.2.2), die vom Ermittler als möglicherweise zusammenhängend eingestuft werden oder für die es keinen alternativen, plausiblen, zuordenbaren Grund gibt.

3. Wenn ein Teilnehmer, der mit dem BNT162-Kandidaten (in beliebiger Dosis) geimpft wurde, für mindestens eine tägliche Messung nach der Impfung Fieber über 40,0 °C (>104,0 °F) entwickelt (sehenAbschnitt 8.2.2.4), die vom Ermittler als möglicherweise zusammenhängend eingestuft werden oder für die es keinen alternativen, plausiblen, zuordenbaren Grund gibt.

4. Wenn 2 Teilnehmer, die mit dem BNT162-Kandidaten (bei beliebiger Dosis) geimpft wurden, nach der Impfung das gleiche oder ein ähnlich schweres UE (Grad 3) (einschließlich Laboranomalien) melden, das vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend eingestuft wurde oder für das es keine gibt alternative, plausible, zurechenbare Ursache.

5. Wenn ein Teilnehmer aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion stirbt oder eine Aufnahme auf die Intensivstation benötigt; Wenn diese Stoppregel erfüllt ist, sollten alle verfügbaren klinischen und präklinischen Sicherheits- und Immunogenitätsdaten überprüft werden, um eine verstärkte COVID-19-Erkrankung festzustellen.

8.2.4. Überwachung von Ereignissen, die eine verstärkte COVID-19- und Phase-2/3-Stoppregel darstellen könnten

Teilnehmer in allen Phasen der Studie werden ab Besuch 1 auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung überwacht (sieheAbschnitt 8.13).

Da es sich um eine offene Sponsorenstudie in Phase 1 handelt, wird der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durchführen, auch zum Zweck der Sicherheitsbewertung. Alle NAAT-bestätigten Fälle in Phase 1 werden gleichzeitig vom IRC und dem DMC überprüft (sieheAbschnitt 9.6).

In Phase 2/3 wird das nicht verblindete Team, das das DMC unterstützt, einschließlich eines nicht verblindeten medizinischen Monitors, Fälle von schwerem COVID-19 überprüfen, sobald sie eingehen, und wird mindestens wöchentlich unerwünschte Ereignisse auf weitere potenzielle Fälle von schwerem COVID-19 überprüfen. Das nicht verblindete Team kann jederzeit mit dem DMC-Vorsitzenden besprechen, ob das DMC Fälle auf ein negatives Ungleichgewicht der Fälle von COVID-19 und/oder schwerem COVID-19 zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe überprüfen sollte.

Der Zweck dieser Überprüfungen besteht darin, festzustellen, ob Merkmale jedes Falles im Vergleich zu den zum Zeitpunkt der Überprüfung verfügbaren Informationen ungewöhnlich oder insbesondere schwerwiegender erscheinen. Indikatoren für den Schweregrad können eine beschleunigte Verschlechterung, die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts, die Notwendigkeit einer Beatmung oder der Tod sein. Die beobachteten Raten dieser Indikatoren werden mit dem verglichen, was in einer ähnlichen Population wie die Studienteilnehmer auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Überprüfung verfügbaren Informationen zu erwarten war.

Die Stopp- und Alarmregeln werden wie folgt angewendet. Die Stoppregel wird ausgelöst, wenn die einseitige Wahrscheinlichkeit, die gleiche oder eine extremere Fallaufteilung zu beobachten, 5 % oder weniger beträgt, wenn die tatsächliche Inzidenz schwerer Erkrankungen bei Impfstoff- und Placebo-Teilnehmern gleich ist, und Alarm

Kriterien werden ausgelöst, wenn diese Wahrscheinlichkeit weniger als 11 % beträgt. Wenn die Gesamtzahl der schweren Fälle niedrig ist (15 oder weniger), wird das nicht verblindete Team, das das DMC unterstützt, außerdem die Warnregel umsetzen, wenn eine umgekehrte Fallaufteilung von 2:1 oder schlechter beobachtet wird. Zum Beispiel bei 3 Fällen 2:1, bei 4 Fällen 3:1 usw. Unter 15 Fällen ist diese Regel strenger als die Anforderung, dass die Wahrscheinlichkeit einer beobachteten nachteiligen Aufteilung oder schlimmer noch <11 % sein muss. Weitere Details finden Sie inAbschnitt 10.7.

8.2.5. Randomisierung und Impfung nach Einhaltung einer Stoppregel

Sobald das IRC (falls in Phase 1) und das DMC (alle Phasen) die Sicherheitsdaten überprüft und Leitlinien bereitgestellt haben, wird vom Sponsor eine Benachrichtigung mit Anleitungen zum weiteren Vorgehen an die Standorte gesendet.

8.2.6. Schwangerschaftstest

Schwangerschaftstests können Urin- oder Serumtests sein, müssen jedoch eine Empfindlichkeit von mindestens haben
25 mIU/ml. Schwangerschaftstests werden im WOCBP zu den im aufgeführten Zeiten durchgeführtSoA, unmittelbar vor der Verabreichung jeder Impfdosis. Bevor die Teilnehmerin an der Studienintervention teilnehmen kann, ist ein negatives Schwangerschaftstestergebnis erforderlich. Schwangerschaftstests können auch wiederholt werden, wenn dies von IRBs/ECs verlangt wird oder wenn örtliche Vorschriften dies erfordern. Im Falle einer positiv bestätigten Schwangerschaft wird die Teilnehmerin von der Durchführung der Studienintervention ausgeschlossen, kann aber in der Studie verbleiben.

8.3. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Definitionen eines AE und eines SAE finden Sie inAnhang 3.

UE werden vom Teilnehmer (oder gegebenenfalls von einer Pflegekraft, einem Ersatz oder den Eltern/ Erziehungsberechtigten des Teilnehmers) gemeldet.

Der Prüfer und alle qualifizierten Beauftragten sind für die Erkennung, Dokumentation und Aufzeichnung von Ereignissen verantwortlich, die der Definition eines UE oder SUE entsprechen, und sind weiterhin dafür verantwortlich, angemessene Informationen zu verfolgen und zu erhalten, um sowohl das Ergebnis zu bestimmen als auch zu beurteilen, ob das Ereignis die Kriterien für die Klassifizierung erfüllt als SUE eingestuft oder dazu geführt hat, dass der Teilnehmer die Studienintervention abgebrochen hat (sieheAbschnitt 7.1).

Jeder Teilnehmer/Elternteil/Erziehungsberechtigter wird auf nicht führende Weise zum Auftreten von Nebenwirkungen befragt.

Darüber hinaus kann Pfizer Safety den Prüfer auffordern, zügig spezifische Folgeinformationen einzuholen.

8.3.1. Zeitraum und Häufigkeit für die Erfassung von AE- und SAE-Informationen

Der Zeitraum für das aktive Ermitteln und Sammeln von UEs und SAEs („aktiver Erfassungszeitraum") für jeden Teilnehmer beginnt ab dem Zeitpunkt, an dem der Teilnehmer/Elternteil/Erziehungsberechtigte seine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, die vor der Teilnahme des Teilnehmers an der Studie eingeholt wird (Das heißt, bevor Sie sich einem studienbezogenen Verfahren unterziehen und/oder eine Studie erhalten

Intervention), bis einschließlich Besuch 7 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 3 für Teilnehmer der Phase 2/3. Darüber hinaus müssen alle UE, die bis zu 48 Stunden nach jeder weiteren Blutentnahme auftreten, im CRF erfasst werden.

SAEs werden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Teilnehmer/Elternteil/Erziehungsberechtigter seine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, bis etwa 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention (Besuch 8 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 4 für Teilnehmer der Phase 2/3).

Die Nachbeobachtung durch den Prüfer wird während und nach dem aktiven Erfassungszeitraum fortgesetzt und bis die UE oder SUE oder ihre Folgeerscheinungen verschwinden oder sich auf einem für den Prüfer akzeptablen Niveau stabilisieren und Pfizer dieser Einschätzung zustimmt.

Für Teilnehmer, bei denen es sich um Bildschirmfehler handelt, endet der aktive Erfassungszeitraum, wenn der Bildschirmfehlerstatus ermittelt wird.

Tritt der Teilnehmer von der Studie zurück und widerruft er auch seine Einwilligung zur Erhebung zukünftiger Informationen, endet der aktive Erhebungszeitraum mit dem Widerruf der Einwilligung.

Wenn ein Teilnehmer die Studienintervention aufgrund eines UE oder SAE endgültig oder vorübergehend abbricht, muss das UE oder SAE im CRF erfasst und das SAE mithilfe des Vaccine SAE Report Form gemeldet werden.

Forscher sind nicht verpflichtet, aktiv nach UEs oder SUEs zu suchen, nachdem der Teilnehmer die Studienteilnahme abgeschlossen hat. Wenn der Prüfer jedoch zu irgendeinem Zeitpunkt nach Abschluss der Studie von einem SUE, einschließlich eines Todesfalls, erfährt und er/sie der Ansicht ist, dass das Ereignis in angemessenem Zusammenhang mit der Studienintervention steht, muss der Prüfer Pfizer das SUE unverzüglich melden unter Verwendung des Impfstoff-SAE-Berichtsformulars.

8.3.1.1. Meldung SAEs an Pfizer Safety

Alle SAEs, die bei einem Teilnehmer während des aktiven Erfassungszeitraums auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.1werden Pfizer Safety auf dem Vaccine SAE Report Form sofort nach Bekanntwerden gemeldet und dürfen unter keinen Umständen 24 Stunden überschreiten, wie in angegeben Anhang 3. Der Prüfer übermittelt dem Sponsor alle aktualisierten SAE-Daten innerhalb von 24 Stunden nach deren Verfügbarkeit.

8.3.1.2. Erfassung nicht schwerwiegender UEs und SAEs im CRF

Alle nicht schwerwiegenden UEs und SAEs, die bei einem Teilnehmer während des aktiven Erhebungszeitraums auftreten, der nach Einholung der Einverständniserklärung beginnt, wie in beschriebenAbschnitt 8.3.1, wird im AE-Bereich des CRF aufgezeichnet.

Der Prüfer muss im CRF alle direkt beobachteten und alle vom Teilnehmer spontan gemeldeten UE und SAEs aufzeichnen.

8.3.2. Methode zur Erkennung von AEs und SAEs

Die Methode zur Erfassung, Bewertung und Beurteilung der Kausalität von UEs und SAEs sowie die Verfahren zum Ausfüllen und Übermitteln von SUE-Berichten finden Sie inAnhang 3.

Es wird darauf geachtet, bei der Erkennung von UEs und/oder SUEs keine Verzerrungen hervorzurufen. Eine offene und nicht führende verbale Befragung des Teilnehmers ist die bevorzugte Methode, um nach AE-Vorkommnissen zu fragen.

8.3.3. Nachverfolgung von UEs und SAEs

Nach dem ersten AE/SAE-Bericht ist der Prüfer verpflichtet, jeden Teilnehmer bei nachfolgenden Besuchen/ Kontakten proaktiv zu begleiten. Für jedes Ereignis muss der Ermittler angemessene Informationen verfolgen und einholen, bis eine Lösung oder Stabilisierung vorliegt, das Ereignis anderweitig erklärt wird oder der Teilnehmer für die Nachverfolgung verloren geht (wie in definiert).Abschnitt 7.3).

Im Allgemeinen umfassen Folgeinformationen eine ausreichend detaillierte Beschreibung des Ereignisses, um eine vollständige medizinische Beurteilung des Falles und eine unabhängige Feststellung möglicher Kausalität zu ermöglichen. Alle für die Veranstaltung relevanten Informationen, wie z. B. Begleitmedikamente und Erkrankungen, sind anzugeben. Im Falle des Todes eines Teilnehmers muss so schnell wie möglich eine Zusammenfassung der verfügbaren Autopsieergebnisse an Pfizer Safety übermittelt werden.

Weitere Informationen zum Nachsorgeverfahren finden Sie unterAnhang 3.

8.3.4. Regulatorische Meldepflichten für SAEs

Die unverzügliche Benachrichtigung des Sponsors über ein SUE durch den Prüfer ist von entscheidender Bedeutung, damit rechtliche Verpflichtungen und ethische Verantwortungen hinsichtlich der Sicherheit der Teilnehmer und der Sicherheit einer Studienintervention im Rahmen einer klinischen Prüfung erfüllt werden.

Der Sponsor hat die rechtliche Verantwortung, sowohl die örtliche Aufsichtsbehörde als auch andere Aufsichtsbehörden über die Sicherheit einer Studienintervention im Rahmen einer klinischen Prüfung zu informieren. Der Sponsor wird die länderspezifischen regulatorischen Anforderungen in Bezug auf die Sicherheitsberichterstattung an die Regulierungsbehörde, IRBs/ECs und Prüfer einhalten.

Sicherheitsberichte von Prüfärzten müssen für SUSARs gemäß den örtlichen behördlichen Anforderungen und den Richtlinien des Sponsors erstellt und bei Bedarf an die Prüfärzte weitergeleitet werden.

Ein Prüfer, der SUSARs oder andere spezifische Sicherheitsinformationen (z. B. eine Zusammenfassung oder Auflistung von SAEs) vom Sponsor erhält, wird diese überprüfen und dann zusammen mit dem/den SRSD(s) für die Studie einreichen und gegebenenfalls das IRB/EC benachrichtigen lokalen Anforderungen.

8.3.5. Exposition während der Schwangerschaft oder Stillzeit und berufliche Exposition

Die Exposition gegenüber der untersuchten Studienintervention während der Schwangerschaft oder Stillzeit sowie die berufliche Exposition sind Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme durch den Prüfer meldepflichtig.

8.3.5.1. Exposition während der Schwangerschaft Eine

EDV liegt vor, wenn:

- Es wurde festgestellt, dass eine Teilnehmerin schwanger war, während sie die Studienintervention erhielt oder nachdem sie diese beendet hatte.

- Ein männlicher Teilnehmer, der eine Studienintervention erhält oder diese abgebrochen hat, setzt eine Partnerin vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis herum aus.

- Es wird festgestellt, dass eine Frau schwanger ist, während sie einer Studienintervention aufgrund von Umwelteinflüssen ausgesetzt ist oder ausgesetzt war. Nachfolgend finden Sie Beispiele für Umweltbelastungen während der Schwangerschaft:

  - Ein weibliches Familienmitglied oder eine medizinische Fachkraft meldet, dass sie schwanger ist, nachdem sie der Studienintervention durch Inhalation oder Hautkontakt ausgesetzt war.

  - Ein männliches Familienmitglied oder ein Gesundheitsdienstleister, der der Studienintervention durch Inhalation oder Hautkontakt ausgesetzt war, setzt seine Partnerin dann vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis herum aus.

Der Prüfer muss EDP innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme des Prüfers an Pfizer Safety melden, unabhängig davon, ob ein SUE aufgetreten ist. Die übermittelten ersten Informationen sollten das voraussichtliche Entbindungsdatum enthalten (siehe unten für Informationen zum Schwangerschaftsabbruch).

- Wenn bei einem Teilnehmer oder dem Partner eines Teilnehmers eine EDP auftritt, muss der Prüfer diese Informationen auf dem Impfstoff-SAE-Berichtsformular und einem EDP-Ergänzungsformular an Pfizer Safety melden, unabhängig davon, ob eine SAE aufgetreten ist. Einzelheiten zur Schwangerschaft werden nach Beginn der Studienintervention und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention erhoben.

- Wenn EDP im Rahmen einer Umweltexposition auftritt, muss der Prüfer Pfizer Safety Informationen mithilfe des Vaccine SAE Report Form und des EDP Supplemental Form melden. Da sich die Expositionsinformationen nicht auf den an der Studie teilnehmenden Teilnehmer beziehen, werden die Informationen nicht in einem CRF aufgezeichnet. Eine Kopie des ausgefüllten Vakzine-SAE-Berichtsformulars wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

Für alle EDP-Berichte mit unbekanntem Ausgang wird eine Nachuntersuchung durchgeführt, um allgemeine Informationen über die Schwangerschaft und deren Ausgang zu erhalten. Der Prüfer wird die Schwangerschaft bis zum Abschluss (oder bis zum Schwangerschaftsabbruch) verfolgen und Pfizer Safety über das Ergebnis als Folgemaßnahme zum ursprünglichen EDV-Ergänzungsformular informieren. Bei einer Lebendgeburt kann die strukturelle Integrität des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt beurteilt werden. Im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs sollten die Gründe für den Schwangerschaftsabbruch angegeben werden und, wenn klinisch möglich, die strukturelle Integrität des abgebrochenen Fötus durch eine grobe visuelle Untersuchung beurteilt werden (es sei denn,

Die Ergebnisse der Tests vor dem Eingriff sind schlüssig für eine angeborene Anomalie und die Ergebnisse werden gemeldet.

Abnormale Schwangerschaftsausgänge gelten als SAEs. Wenn das Ergebnis der Schwangerschaft die Kriterien für ein SUE erfüllt (z. B. Eileiterschwangerschaft, Spontanabort, intrauteriner fetaler Tod, Tod des Neugeborenen oder angeborene Anomalie), sollte der Prüfer die Verfahren zur Meldung von SUE befolgen. Weitere Informationen zu Schwangerschaftsausgängen, die Pfizer Safety als SAEs gemeldet werden, folgen:

- Spontane Abtreibung, einschließlich Fehlgeburt und versäumter Abtreibung;

- Todesfälle bei Neugeborenen, die innerhalb eines Monats nach der Geburt auftreten, sollten unabhängig von der Kausalität als SUEs gemeldet werden. Darüber hinaus sollten Todesfälle bei Säuglingen nach einem Monat als SAEs gemeldet werden, wenn der Prüfer feststellt, dass der Tod des Säuglings mit der Exposition gegenüber der Studienintervention zusammenhängt oder möglicherweise damit zusammenhängt.

Zusätzliche Informationen zum EDV können vom Sponsor angefordert werden. Die weitere Nachverfolgung des Geburtsergebnisses wird von Fall zu Fall erfolgen (z. B. Nachsorge bei Frühgeborenen zur Feststellung von Entwicklungsverzögerungen). Im Falle einer väterlichen Exposition stellt der Ermittler dem Teilnehmer das Formular zur Freigabe von Informationen zur schwangeren Partnerin zur Verfügung, das er an seinen Partner weiterleiten kann. Der Prüfer muss in den Quelldokumenten dokumentieren, dass der Teilnehmer das Formular zur Offenlegung von Informationen über schwangere Partner zur Weitergabe an seinen Partner erhalten hat.

8.3.5.2. Exposition während des Stillens Eine

Exposition während des Stillens liegt vor, wenn:

- Es wurde festgestellt, dass eine Teilnehmerin während der Studienintervention oder nach Beendigung der Studie stillt.

- Es wurde festgestellt, dass eine Frau stillt, während sie Studieninterventionen ausgesetzt war oder ausgesetzt war (d. h. Umweltexposition). Ein Beispiel für eine Umweltexposition während des Stillens ist ein weibliches Familienmitglied oder eine medizinische Fachkraft, die berichtet, dass sie stillt, nachdem sie der Studienintervention durch Einatmen oder Hautkontakt ausgesetzt war.

Der Prüfer muss Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden, nachdem er davon Kenntnis erlangt hat, eine Exposition während des Stillens melden, unabhängig davon, ob ein SUE aufgetreten ist. Die Informationen müssen mithilfe des Vaccine SAE Report Form gemeldet werden. Wenn die Exposition während des Stillens im Rahmen einer Umweltexposition erfolgt, beziehen sich die Expositionsinformationen nicht auf die an der Studie teilnehmende Teilnehmerin,Daher werden die Informationen nicht in einem CRF aufgezeichnet. Eine Kopie des ausgefüllten Vakzine-SAE-Berichtsformulars wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

Ein Expositionsbericht während der Stillzeit wird nicht erstellt, wenn ein Pfizer-Arzneimittel, das speziell für die Verwendung bei stillenden Frauen zugelassen ist (z. B. Vitamine), gemäß der genehmigten Verwendung verabreicht wird. Wenn beim Säugling jedoch eine SUE im Zusammenhang mit einem solchen Medikament auftritt, wird die SUE zusammen mit der Exposition während des Stillens gemeldet.

8.3.5.3. Exposition durch Beruf

Eine berufliche Exposition liegt vor, wenn eine Person ungeplanten direkten Kontakt mit der Studienintervention hat, was zum Auftreten einer UE führen kann oder auch nicht. Zu diesen Personen können Gesundheitsdienstleister, Familienmitglieder und andere Personen gehören, die an der Betreuung des Studienteilnehmers beteiligt sind.

Der Prüfer muss die berufliche Exposition gegenüber Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden nach Kenntniserlangung melden, unabhängig davon, ob eine damit verbundene SUE vorliegt. Die Informationen müssen mithilfe des Vaccine SAE Report Form gemeldet werden. Da sich die Informationen nicht auf einen an der Studie teilnehmenden Teilnehmer beziehen, werden sie nicht in einem CRF erfasst. Eine Kopie des ausgefüllten Vakzine-SAE-Berichtsformulars wird jedoch in der Akte des Prüfzentrums aufbewahrt.

8.3.6. Herz-Kreislauf- und Todesereignisse

Unzutreffend.

8.3.7. Krankheitsbedingte Ereignisse und/oder krankheitsbedingte Folgen, die nicht als UE oder SUEs gelten

Potenzielle COVID-19-Erkrankungen und ihre Folgen, die mit der Definition des klinischen Endpunkts übereinstimmen, solltennicht als UE erfasst werden. Diese Daten werden als Wirksamkeitsbewertungsdaten nur auf den relevanten Seiten des CRF erfasst, da es sich hierbei um erwartete Endpunkte handelt.

Potenzielle COVID-19-Erkrankungen und ihre Folgen werden nicht gemäß dem Standardverfahren für die beschleunigte Meldung von SUEs gemeldet, auch wenn das Ereignis möglicherweise der Definition eines SUEs entspricht. Diese Ereignisse werden innerhalb eines Tages auf den COVID-19-Erkrankungsseiten im CRF des Teilnehmers aufgezeichnet.

HINWEIS: Wenn jedoch eine der folgenden Bedingungen zutrifft, muss das Ereignis als SUE (anstelle eines krankheitsbedingten Ereignisses) aufgezeichnet und gemeldet werden:

Das Ereignis ist nach Ansicht des Untersuchers von größerer Intensität, Häufigkeit oder Dauer als für den einzelnen Teilnehmer erwartet.

ODER

Der Prüfer geht davon aus, dass eine begründete Möglichkeit besteht, dass das Ereignis mit einer Studienintervention zusammenhängt.

Potenzielle COVID-19-Erkrankungsereignisse und ihre Folgen werden von einer Gruppe interner, verblindeter Fallprüfer überprüft. Jede SAE, die von den internen Fallprüfern als NICHT zu bewerten ist

Wenn die Endpunktkriterien erfüllt sind, wird dies an den Prüfort der Inzidenz zurückgemeldet. Der Prüfer muss die SAE innerhalb von 24 Stunden, nachdem ihm bekannt wurde, dass die SAE die Endpunktkriterien nicht erfüllt, Pfizer Safety melden. Das SAE-Bekanntheitsdatum des Prüfarztes ist das Datum, an dem der Prüfort des Vorfalls das SAE von den internen Fallprüfern zurückerhält.

8.3.8. Unerwünschte Ereignisse von besonderem

Interesse Unzutreffend.

8.3.8.1. Mangelnde Wirksamkeit

Mangelnde Wirksamkeit ist Pfizer Safety nur dann meldepflichtig, wenn sie mit einem SUE verbunden ist.

8.3.9. Mängel bei Medizinprodukten

Unzutreffend.

8.3.10. Medikationsfehler

Medikationsfehler können aus der Verabreichung oder Einnahme der Studienintervention durch den falschen Teilnehmer, zur falschen Zeit oder in der falschen Dosierungsstärke resultieren.

Im Rahmen klinischer Studien kann es zu Gefährdungen durch die untersuchte Studienintervention kommen, beispielsweise durch Medikationsfehler.

Sicherheitsveranstaltung	Aufgenommen im CRF	Wird innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden auf dem SAE-Berichtsformular für Impfstoffe an Pfizer Safety gemeldet
Medikationsfehler	Alle (unabhängig davon, ob mit einer AE verbunden)	Nur wenn mit einer SAE verbunden

Zu den Medikationsfehlern zählen:

- Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Exposition der Teilnehmer gegenüber der Studienintervention;
- Mögliche Medikationsfehler oder Anwendungen außerhalb der im Protokoll vorgesehenen, die den Studienteilnehmer betreffen oder nicht;
- Die Verwaltung abgelaufener Studieninterventionen;
- Die Durchführung einer falschen Studienintervention;
- Die Verabreichung einer falschen Dosierung;

- Die Verabreichung von Studieninterventionen, bei denen eine Temperaturabweichung vom angegebenen Lagerbereich aufgetreten ist, es sei denn, der Sponsor stellt fest, dass die betreffende Studienintervention für die Verwendung akzeptabel ist.

Solche Medikationsfehler, die bei einem Studienteilnehmer auftreten, sind auf der Medikationsfehlerseite des CRF zu erfassen, bei der es sich um eine spezielle Version der AE-Seite handelt.

Im Falle eines Medikamentendosierungsfehlers sollte der Sponsor innerhalb von 24 Stunden benachrichtigt werden.

Unabhängig davon, ob der Medikationsfehler mit einem UE einhergeht oder nicht, wird der Medikationsfehler nach Feststellung des Prüfarztes auf der Seite „Medikationsfehler" des CRF aufgezeichnet und gegebenenfalls alle damit verbundenen UE(s), schwerwiegend und nicht schwerwiegend, werden auf dieser Seite erfasst die AE-Seite des CRF.

Medikationsfehler sollten Pfizer Safety innerhalb von 24 Stunden auf einem Vaccine SAE Report Form gemeldet werden**nur in Verbindung mit einer SAE.**

8.4. Behandlung einer Überdosierung

Für diese Studie gilt jede Dosis der Studienintervention, die innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden größer als 1 Dosis der Studienintervention ist, als Überdosis.

Pfizer empfiehlt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Prüfer:

1. Kontaktieren Sie den medizinischen Monitor innerhalb von 24 Stunden.

2. Überwachen Sie den Teilnehmer genau auf etwaige UE/SAEs.

3. Dokumentieren Sie die Menge der Überdosis sowie die Dauer der Überdosis im CRF.

4. Eine Überdosierung ist dem Sicherheitsdienst zu melden**nur in Verbindung mit einer SAE.**

Entscheidungen über Dosisunterbrechungen oder -änderungen werden vom Prüfer in Absprache mit dem medizinischen Monitor auf der Grundlage der klinischen Bewertung des Teilnehmers getroffen.

8.5. Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.6. Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.7. Genetik

Die Genetik (spezifizierte Analysen) wird in dieser Studie nicht ausgewertet.

8.8. Biomarker

Biomarker werden in dieser Studie nicht evaluiert.

8.9. Immunogenitätsbewertungen

Die Beurteilung der Immunogenität ist in beschriebenAbschnitt 8.1.

8.10. Gesundheitsökonomie

Gesundheitsökonomische/medizinische Ressourcennutzung und gesundheitsökonomische Parameter werden in dieser Studie nicht bewertet.

8.11. Studienabläufe

8.11.1. Phase 1

8.11.1.1. Screening: (0 bis 28 Tage vor Besuch 1)

Vor der Einschreibung und bevor studienbezogene Verfahren durchgeführt werden, wird vom Teilnehmer eine freiwillige, schriftliche, studienspezifische Einverständniserklärung eingeholt. Jede Unterschrift auf dem ICD muss vom Unterzeichner persönlich datiert sein. Der Prüfer oder sein Beauftragter wird den ICD ebenfalls unterzeichnen. Dem Teilnehmer muss eine Kopie des unterschriebenen und datierten ICD ausgehändigt werden. Die Quelldaten müssen widerspiegeln, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor der Teilnahme an der Studie eingeholt wurde.

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Der Besuch kann sich jedoch auch über mehr als einen Tag erstrecken.

- Vergeben Sie eine einzelne Teilnehmernummer über das IRT-System.
- Ermitteln Sie die Demografie des Teilnehmers (einschließlich Geburtsdatum, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit). Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.
- Besorgen Sie sich eine Anamnese von klinischer Bedeutung.
- Informieren Sie sich über die derzeit eingenommenen Medikamente.
- Führen Sie eine körperliche Untersuchung einschließlich Vitalfunktionen (Gewicht, Größe, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) durch und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml) für eine mögliche zukünftige serologische Beurteilung und zur Durchführung eines Schnelltests auf eine frühere COVID-19-Infektion.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.
- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3. Nebenwirkungen, die vor der Dosierung auftreten, sollten im Anamnese-CRF vermerkt werden.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden, wenn es zu einer schwerwiegenden Erkrankung oder einem Krankenhausaufenthalt kommt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Vervollständigen Sie das CRF.

8.11.1.2. Besuch 1 – Impfung 1: (Tag 1)

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, wenn sich der Gesundheitszustand des Teilnehmers seit dem letzten Besuch verändert hat, und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild ; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Screening-Labors (Hämatologie und Chemie sowie HIV-, HBsAg-, HBc-Ab- und HCV-Ab-Tests).
- Besorgen Sie sich zwei Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen). Eine Person wird innerhalb von 24 Stunden getestet (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) und die Impfung wird nur dann durchgeführt, wenn sie NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist. Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.
- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.
- Erhalten Sie mithilfe des IRT-Systems die Randomisierungsnummer des Teilnehmers und die Zuordnung der Studieninterventionen. Nur ein nicht verblindeter Standortmitarbeiter darf diese Informationen erhalten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.
- Die ersten 5 geimpften Teilnehmer jeder Gruppe müssen mindestens 4 Stunden nach der Impfung von blindem Personal vor Ort auf etwaige akute Reaktionen beobachtet werden. Bei danach eingeschriebenen Teilnehmern muss das Personal des verblindeten Standorts den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.
- Geben Sie ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der täglichen Temperaturen aus und geben Sie eine Gebrauchsanweisung.
- Erklären Sie die für diese Studie verfügbaren E-Tagebuch-Technologien (sieheAbschnitt 8.14) und unterstützen den Teilnehmer beim Herunterladen des Studienantrags auf das eigene Gerät des Teilnehmers oder stellen bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät zur Verfügung. Geben Sie Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch zur Reaktogenität von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung und, falls genutzt, das E-Tagebuch zur COVID-19-Erkrankung (auszufüllen) ist wenn bei dem Teilnehmer COVID-19 diagnostiziert wird oder möglicherweise neue oder verstärkte Symptome auftreten und wenn er/sie mindestens wöchentlich eine Erinnerung erhält.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:
  - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.3. Besuch 2 – Folgebesuch am nächsten Tag (Impfung 1): (1 bis 3 Tage nach Besuch 1)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, wenn sich der Gesundheitszustand des Teilnehmers seit dem letzten Besuch verändert hat, und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild ; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:
  - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die Reaktogenitätsdaten im Online-Tagebuch nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer zu bewerten, und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.4. Besuch 3 – einwöchiger Folgebesuch (Impfung 1): (6 bis 8 Tage nach Besuch 1)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, wenn sich der Gesundheitszustand des Teilnehmers seit dem letzten Besuch verändert hat, und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild ; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:
    - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
    - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
    - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
    - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die Reaktogenitätsdaten im Online-Tagebuch nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer zu bewerten, und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.5. Besuch 4 – Impfung 2: (19 bis 23 Tage nach Besuch 1)

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Überprüfen Sie die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller Reaktogenitäts-E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das Reaktogenitäts-E-Tagebuch ausgefüllt wurde, andauern, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.
- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, wenn sich der Gesundheitszustand des Teilnehmers seit dem letzten Besuch verändert hat, und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild ; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besorgen Sie sich zwei Abstrichtupfer aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen). Eine Person wird innerhalb von 24 Stunden getestet (wenn möglich vor Ort, ansonsten im Zentrallabor) und die Impfung wird nur dann fortgesetzt, wenn sie NAAT-negativ für SARS-CoV-2-Genome ist.
  Der zweite wird für mögliche spätere Tests an das Zentrallabor geschickt.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Wenn nicht, sollte der Teilnehmer keine weitere Studienintervention erhalten, sondern bleibt in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit zu bewerten (sieheAbschnitt 7.1).

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.

- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer über ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der Tagestemperaturen verfügt.

- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer mit der von ihm gewählten E-Tagebuch-Plattform vertraut bleibt, bestätigen Sie die Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und bitten Sie den Teilnehmer, das E-Tagebuch zur Reaktogenität von Tag 1 bis Tag 7 auszufüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.6. Besuch 5 – einwöchiger Folgebesuch (Impfung 2): (6 bis 8 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie eine körperliche Untersuchung durch, wenn sich der Gesundheitszustand des Teilnehmers seit dem letzten Besuch verändert hat, und bewerten Sie alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild ; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 10 ml) für hämatologische und chemische Labortests, wie in beschriebenAbschnitt 10.2.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Wenn der Teilnehmer (nur ausgewählte Teilnehmer, Einzelheiten werden vom Sponsor bekannt gegeben) zustimmt, entnehmen Sie eine zusätzliche 170-ml-Blutprobe für die explorative COVID-19-Forschung.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr zwischen Tag 1 und Tag 7 nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist) eines der folgenden Symptome auftritt, um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:
    - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
    - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
    - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
    - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden, wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Erinnern Sie den Teilnehmer daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter überprüft die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung zu bewerten. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.1.7. Besuch 6 – 2-wöchiger Folgebesuch (Impfung 2): (12 bis 16 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Überprüfen Sie die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller Reaktogenitäts-E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das Reaktogenitäts-E-Tagebuch ausgefüllt wurde, andauern, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.
- Überprüfen Sie die Ergebnisse des Hämatologie- und Chemielabors und protokollieren Sie alle unerwünschten Ereignisse gemäßAnlage 2.
- Messen Sie die Vitalfunktionen (Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen) und führen Sie, wenn eine Veränderung des Gesundheitszustands des Teilnehmers seit dem letzten Besuch darauf hindeutet, Folgendes durch:

körperliche Untersuchung, Beurteilung aller klinisch bedeutsamen Anomalien in den folgenden Körpersystemen: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Wenn die Entnahme nicht bei Besuch 5 erfolgt und der Teilnehmer (nur ausgewählte Teilnehmer, Einzelheiten werden vom Sponsor bekannt gegeben) zustimmt, entnehmen Sie eine zusätzliche 170-ml-Blutprobe für explorative COVID-19-Forschung.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.1.8. Besuch 7 – 1-monatiger Folgebesuch: (28 bis 35 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 50 ml) für den Immunogenitätstest.
- Wenn die Entnahme nicht bei Besuch 5 oder 6 erfolgt und der Teilnehmer (nur ausgewählte Teilnehmer, Einzelheiten werden vom Sponsor bekannt gegeben) zustimmt, entnehmen Sie eine zusätzliche 170-ml-Blutprobe für explorative COVID-19-Forschung.

- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.1.9. Besuch 8 – 6-monatiger Folgebesuch: (175 bis 189 Tage nach Besuch 4)

- Erfassen Sie SAEs wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml) für den Immunogenitätstest.
- Bitten Sie den Teilnehmer, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.
- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.1.10. Besuch 9 – 12-monatiger Folgebesuch: (350 bis 378 Tage nach Besuch 4)

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml) für den Immunogenitätstest.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Bitten Sie den Teilnehmer, sich sofort an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.1.11. Besuch 10 – 24-monatiger Folgebesuch: (714 bis 742 Tage nach Besuch 4)

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml) für den Immunogenitätstest.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Sammeln Sie das E-Tagebuch des Teilnehmers oder helfen Sie dem Teilnehmer dabei, die Studienanwendung von seinem persönlichen Gerät zu entfernen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2. Phase 2/3

8.11.2.1. Besuch 1 – Impfung 1: (Tag 1)

Vor der Einschreibung und bevor studienbezogene Verfahren durchgeführt werden, wird eine freiwillige, schriftliche, studienspezifische Einverständniserklärung des Teilnehmers bzw. seiner/ihrer Eltern/Erziehungsberechtigten eingeholt. Jede Unterschrift auf dem ICD muss vom Unterzeichner persönlich datiert sein. Der Prüfer oder sein Beauftragter wird den ICD ebenfalls unterzeichnen. Eine Kopie des unterzeichneten und datierten ICD muss dem/den Eltern/ Erziehungsberechtigten des Teilnehmers/der Teilnehmerin ausgehändigt werden. Die Quelldaten müssen widerspiegeln, dass die Einwilligung nach Aufklärung vor der Teilnahme an der Studie eingeholt wurde.

Es wird davon ausgegangen, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden. Der Besuch kann an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden; Wenn ja, müssen alle Schritte von der Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien am selben Tag durchgeführt werden.

- Vergeben Sie eine einzelne Teilnehmernummer über das IRT-System.

- Ermitteln Sie die Demografie des Teilnehmers (einschließlich Geburtsdatum, Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit). Das vollständige Geburtsdatum wird erfasst, um die Immunantwort und das Sicherheitsprofil je nach Alter kritisch zu bewerten.
- Besorgen Sie sich eine Anamnese von klinischer Bedeutung. Notieren Sie bei HIV-positiven Teilnehmern die Ergebnisse der HIV-Viruslast und der CD4-Zählung des letzten Tests, der in den letzten 6 Monaten durchgeführt wurde.
- Führen Sie eine klinische Beurteilung durch. Wenn die klinische Beurteilung ergibt, dass eine körperliche Untersuchung erforderlich ist, um den Teilnehmer umfassend zu beurteilen, führen Sie eine körperliche Untersuchung durch und dokumentieren Sie alle Befunde in den Quelldokumenten und, wenn sie klinisch bedeutsam sind, im CRF der Krankengeschichte.
- Messen Sie die Größe und das Gewicht des Teilnehmers.
- Messen Sie die Körpertemperatur des Teilnehmers.
- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.
- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.
- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.
- Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).
- Erhalten Sie mithilfe des IRT-Systems die Randomisierungsnummer und die Studieninterventionszuordnungsnummer des Teilnehmers. Nur ein nicht verblindeter Standortmitarbeiter darf diese Informationen erhalten.
- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.

- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.

- Stellen Sie den Teilnehmern der Reaktogenitätsuntergruppe ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der täglichen Temperaturen zur Verfügung und geben Sie Anweisungen zu deren Verwendung.

- Geben Sie Teilnehmern, die nicht zur Reaktogenitätsuntergruppe gehören, ein Thermometer zur Fieberüberwachung (zur COVID-19-Überwachung) aus und geben Sie Anweisungen zu dessen Verwendung.

- Erklären Sie die für diese Studie verfügbaren E-Tagebuch-Technologien (sieheAbschnitt 8.14) und unterstützen den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten beim Herunterladen des Studienantrags auf das eigene Gerät des Teilnehmers oder geben bei Bedarf ein bereitgestelltes Gerät aus.

  - Geben Sie den Teilnehmern der Reaktogenitätsuntergruppe Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs zur Reaktogenität und bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/ Erziehungsberechtigten, das E-Tagebuch zur Reaktogenität von Tag 1 bis Tag 7 mit Tag auszufüllen 1 ist der Tag der Impfung.

  - Geben Sie allen Teilnehmern Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs über eine COVID-19-Erkrankung und bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, das E-Tagebuch über eine COVID-19-Erkrankung auszufüllen, wenn bei dem Teilnehmer eine Erkrankung diagnostiziert wird COVID-19 hat oder möglicherweise neue oder verstärkte Symptome aufweist und wenn er/sie mindestens wöchentlich eine Erinnerung erhält. SehenAbschnitt 8.14für weitere Details.

- Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitäts-Untergruppe ist, bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden, wenn bei dem Teilnehmer von Tag 1 bis Tag 7 eines der folgenden Ereignisse auftritt nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist), um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:

  - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).

  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).

  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.

- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer oder ggf. seine/ihre(n) Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei ihm oder ihr die beschriebenen Atemwegssymptome auftreten InAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitätsuntergruppe ist, überprüft der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer zu bewerten, und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.2.2. Besuch 2 – Impfung 2: (19 bis 23 Tage nach Besuch 1)

Es wird erwartet, dass die folgenden Verfahren schrittweise durchgeführt werden; Stellen Sie sicher, dass die vor der Verabreichung des Impfstoffs aufgeführten Verfahren vor der Impfung durchgeführt werden.

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitätsuntergruppe ist, überprüfen Sie die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller Reaktogenitäts-E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das Reaktogenitäts-E-Tagebuch ausgefüllt wurde, andauern, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

- Führen Sie einen Urin-Schwangerschaftstest für WOCBP durch, wie in beschriebenAbschnitt 8.2.6.

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Stellen Sie sicher und dokumentieren Sie, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Wenn nicht, erhält der Teilnehmer möglicherweise keine weitere Studienintervention, bleibt aber in der Studie, um die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit zu bewerten (sieheAbschnitt 7.1).

- Messen Sie die Körpertemperatur des Teilnehmers.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer keines der in beschriebenen Kriterien für eine vorübergehende Verzögerung erfüllt Abschnitt 5.5.
- Besorgen Sie sich einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (vom Personal vor Ort entnommen).
- Nicht verblindete Mitarbeiter vor Ort verabreichen/verabreichen 1 Dosis der Studienintervention in den Deltamuskel des vorzugsweise nichtdominanten Arms. Weitere Anweisungen zu diesem Vorgang finden Sie im IP-Handbuch.
- Das Personal des verblindeten Standorts muss den Teilnehmer nach der Verabreichung der Studienintervention mindestens 30 Minuten lang auf akute Reaktionen beobachten. Notieren Sie alle akuten Reaktionen (einschließlich Zeitpunkt des Auftretens) in den Quelldokumenten des Teilnehmers und auf der AE-Seite des CRF sowie gegebenenfalls auf einem SAE-Formular.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten über ein Messgerät zur Messung lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Thermometer zur Aufzeichnung der Tagestemperaturen verfügen.
- Stellen Sie sicher, dass der Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten mit der gewählten E-Tagebuch-Plattform vertraut bleiben, bestätigen Sie die Anweisungen zum Ausfüllen des E-Tagebuchs und fragen Sie, wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitätsuntergruppe ist Der Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten müssen das Reaktogenitäts-E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 ausfüllen, wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist.
- Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitäts-Untergruppe ist, bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal vor Ort oder den Prüfer zu wenden, wenn bei dem Teilnehmer von Tag 1 bis Tag 7 eines der folgenden Ereignisse auftritt nach der Impfung (wobei Tag 1 der Tag der Impfung ist), um festzustellen, ob ein außerplanmäßiger Reaktogenitätsbesuch erforderlich ist:
  - Fieber ≥39,0°C (≥102,1°F).
  - Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle mit einer Größe von mehr als 10 cm (>20 Messgeräteeinheiten).
  - Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.
  - Jedes schwerwiegende systemische Ereignis.
- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei dem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.

- Erinnern Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten daran, das E-Tagebuch zum nächsten Besuch mitzubringen.

- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.

- Der Prüfer oder ein autorisierter Bevollmächtigter füllt die CRFs aus und ein nicht verblindeter Spender/ Administrator aktualisiert die Aufzeichnungen zur Rechenschaftspflicht für Studieninterventionen.

Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitätsuntergruppe ist, überprüft der Prüfer oder ein entsprechend qualifizierter Beauftragter die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten online nach der Impfung, um die Compliance der Teilnehmer zu bewerten, und im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfung. Die tägliche Überprüfung ist während des aktiven Tagebuchzeitraums optimal.

8.11.2.3. Besuch 3 – 1-monatiger Folgebesuch (nach Impfung 2): (28 bis 35 Tage nach Besuch 2)

- Erfassen Sie AE wie in beschriebenAbschnitt 8.3.

- Überprüfen Sie die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten des Teilnehmers. Wenn der Teilnehmer Teil der Reaktogenitätsuntergruppe ist, überprüfen Sie die Reaktogenitäts-E-Tagebuchdaten des Teilnehmers. Erfassen Sie Enddaten aller Reaktogenitäts-E-Tagebuch-Ereignisse, die am letzten Tag, an dem das Reaktogenitäts-E-Tagebuch ausgefüllt wurde, andauern, und tragen Sie bei Bedarf Enddaten im CRF ein.

- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Notieren Sie bei Teilnehmern, die HIV-positiv sind, die Ergebnisse der HIV-Viruslast und der CD4-Zählung des letzten Tests, der seit Besuch 1 durchgeführt wurde (falls vorhanden).

- Besprechen Sie den Einsatz von Verhütungsmitteln wie in beschriebenAbschnitt 10.4.

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.

- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, das Personal vor Ort oder den Prüfer zu kontaktieren, wenn eine medizinisch betreute Veranstaltung (z. B. ein Arztbesuch, ein Besuch in der Notaufnahme) oder ein Krankenhausaufenthalt eintritt.

- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei dem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.11.2.4. Besuch 4 – 6-monatiger Folgebesuch: (175 bis 189 Tage nach Besuch 2)

- Erfassen Sie SAEs wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Notieren Sie Impfungen außerhalb der Studie, wie in beschriebenAbschnitt 6.5.
- Notieren Sie bei HIV-positiven Teilnehmern die Ergebnisse der HIV-Viruslast und der CD4-Zählung des letzten Tests, der seit Besuch 3 durchgeführt wurde (falls vorhanden).
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei dem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.3.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2.5. Besuch 5 – 12-monatiger Folgebesuch: (350 bis 378 Tage nach Besuch 2)

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Notieren Sie bei Teilnehmern, die HIV-positiv sind, die Ergebnisse der HIV-Viruslast und der CD4-Zählung des letzten Tests, der seit Besuch 4 durchgeführt wurde (sofern vorhanden).
- Bitten Sie den Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten, sich umgehend an das Personal oder den Prüfer vor Ort zu wenden (dies könnte über das E-Tagebuch der COVID-19-Erkrankung erfolgen), wenn bei dem Teilnehmer Atemwegssymptome auftreten, wie in beschriebenAbschnitt 8.13.
- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer zum nächsten Studienbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.11.2.6. Besuch 6 – 24-monatiger Folgebesuch: (714 bis 742 Tage nach Besuch 2)

- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Notieren Sie bei HIV-positiven Teilnehmern die Ergebnisse der HIV-Viruslast und der CD4-Zählung des letzten Tests, der seit Besuch 5 durchgeführt wurde (falls vorhanden).
- Sammeln Sie das E-Tagebuch des Teilnehmers oder helfen Sie dem Teilnehmer dabei, die Studienanwendung von seinem persönlichen Gerät zu entfernen.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.12. Außerplanmäßiger Besuch wegen einer Reaktion vom Grad 3 oder vermuteter Reaktion vom Grad 4

Wenn eine lokale Reaktion vom Grad 3 (Abschnitt 8.2.2.2), systemisches Ereignis (Abschnitt 8.2.2.3) oder Fieber (Abschnitt 8.2.2.4) im E-Tagebuch zur Reaktogenität gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme erfolgen, um weitere Einzelheiten zu klären und festzustellen, ob ein Besuch vor Ort klinisch angezeigt ist. Bei Verdacht auf eine lokale Reaktion Grad 4 (Abschnitt 8.2.2.2), systemisches Ereignis (Abschnitt 8.2.2.3) oder Fieber (Abschnitt 8.2.2.4) im E-Tagebuch zur Reaktogenität gemeldet wird, sollte eine telefonische Kontaktaufnahme oder ein Besuch vor Ort erfolgen, um zu bestätigen, ob das Ereignis die Kriterien für Grad 4 erfüllt.

Zur Beurteilung des Teilnehmers muss schnellstmöglich ein Besuch vor Ort geplant werden, es sei denn, einer der folgenden Punkte trifft zu:

- Der Teilnehmer kann am außerplanmäßigen Besuch nicht teilnehmen.
- Die lokale Reaktion/das systemische Ereignis liegt zum Zeitpunkt der telefonischen Kontaktaufnahme nicht mehr vor.
- Der Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten haben im E-Tagebuch zur Reaktogenität einen falschen Wert eingetragen (Bestätigung eines Dateneingabefehlers im E-Tagebuch zur Reaktogenität).
- Der PI oder autorisierte Bevollmächtigte stellte fest, dass dies nicht erforderlich war.

Dieser Telefonkontakt wird in der Quelldokumentation des Teilnehmers und im CRF aufgezeichnet.

Wenn der Teilnehmer nicht in der Lage ist, an dem außerplanmäßigen Besuch teilzunehmen, oder der PI oder der autorisierte Bevollmächtigte feststellt, dass dieser nicht erforderlich ist, müssen alle laufenden lokalen Reaktionen/systemischen Ereignisse beim nächsten Studienbesuch beurteilt werden.

Während des außerplanmäßigen Besuchs sollten die Reaktionen vom Prüfer oder einem medizinisch qualifizierten Mitglied des Studienpersonals wie einem Studienarzt oder einer Studienkrankenschwester beurteilt werden, je nachdem, was für die örtliche Praxis des Prüfers gilt.

- Messen Sie die Körpertemperatur (°F/°C).
- Messen Sie den minimalen und maximalen Durchmesser der Rötung (falls vorhanden).
- Messen Sie den minimalen und maximalen Durchmesser der Schwellung (falls vorhanden).
- Beurteilen Sie die Schmerzen an der Injektionsstelle (sofern vorhanden) anhand der in aufgeführten Bewertungsstufen Abschnitt 8.2.2.2.
- Bewerten Sie systemische Ereignisse (falls vorhanden) gemäß den in aufgeführten Noten Abschnitt 8.2.2.3.
- Prüfen Sie, ob weitere Befunde im Zusammenhang mit der Reaktion vorliegen, und notieren Sie diese ggf. auf der AE-Seite des CRF.

Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die Bewertungsseite für außerplanmäßige Besuche des CRF aus.

8.13. COVID-19-Überwachung (alle Teilnehmer)

Wenn bei einem Teilnehmer eines der folgenden Symptome auftritt (unabhängig von der vermuteten Ätiologie oder klinischen Bedeutung), wird er oder sie angewiesen, sich an die Website zu wendensofort und wenn

Bestätigt, nehmen Sie so schnell wie möglich an einem persönlichen oder telemedizinischen Besuch teil, optimalerweise innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der Symptome (und spätestens 4 Tage nach Abklingen der Symptome). Beachten Sie, dass:

- Wenn innerhalb von 4 Tagen nach Abklingen aller vorherigen Symptome neue Symptome gemeldet werden, werden diese als Teil einer einzigen Krankheit betrachtet und ein zweiter Krankheitsbesuch ist nicht erforderlich;
- Die Überwachung potenzieller COVID-19-Symptome sollte auch dann fortgesetzt werden, wenn ein Teilnehmer zu einem früheren Zeitpunkt der Studie einen positiven SARS-CoV-2-Test aufweist.

Während der 7 Tage nach jeder Impfung sollten potenzielle COVID-19-Symptome, die sich mit bestimmten systemischen Ereignissen (z. B. Fieber, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, Durchfall, Erbrechen) überschneiden, keinen potenziellen COVID-19-Erkrankungsbesuch auslösen, es sei denn, dies ist der Fall Nach Ansicht des Forschers weist das klinische Bild eher auf eine mögliche COVID-19-Erkrankung hin als auf die Reaktogenität des Impfstoffs. Wenn nach Ansicht des Prüfarztes davon ausgegangen wird, dass die Symptome eher auf die Reaktogenität des Impfstoffs zurückzuführen sind, ein Teilnehmer jedoch nachweisen muss, dass er SARS-CoV-2-negativ ist, kann ein lokaler SARS-CoV-2-Test durchgeführt werden: wenn positiv , sollten die Symptome als mögliche COVID-19-Erkrankung erfasst werden; andernfalls sollten die Symptome als UE erfasst werden (sofern sie nicht bereits im E-Tagebuch zur Reaktogenität erfasst sind).

Teilnehmer können über einen Antrag ein E-Tagebuch für eine COVID-19-Erkrankung nutzen (sieheAbschnitt 8.14) wird auf einem bereitgestellten Gerät oder auf dem persönlichen Gerät des Teilnehmers installiert, um ihn/sie aufzufordern, etwaige Symptome zu melden. Beachten Sie, dass dies nicht die routinemäßige medizinische Versorgung eines Teilnehmers ersetzt. Daher sollten die Teilnehmer ermutigt werden, sich gegebenenfalls an ihren gewohnten Anbieter zu wenden.

- Eine Diagnose von COVID-19;
- Fieber;
- Neuer oder verstärkter Husten;
- Neue oder verstärkte Atemnot;
- Schüttelfrost;
- Neue oder verstärkte Muskelschmerzen;
- Neuer Geschmacks-/Geruchsverlust;
- Halsentzündung;
- Durchfall;
- Erbrechen.

8.13.1. Besuch bei potenzieller COVID-19-Erkrankung: (idealerweise innerhalb von 3 Tagen nach Ausbruch der potenziellen COVID-19-Erkrankung)

Dieser Besuch kann als persönlicher oder telemedizinischer Besuch durchgeführt werden; Bei einem Telemedizinbesuch werden Gesundheitsinformationen und -dienste über Telekommunikationstechnologien (z. B. Audio, Video, Videokonferenzsoftware) aus der Ferne ausgetauscht, sodass Teilnehmer und Prüfer über Aspekte der klinischen Versorgung kommunizieren können.

Da sich die COVID-19-Erkrankung eines Teilnehmers im Laufe der Zeit weiterentwickeln kann, sind möglicherweise mehrere Kontakte erforderlich, um die folgenden Informationen zu erhalten:

- Notieren Sie unerwünschte Ereignisse, wie in beschriebenAbschnitt 8.3. Hinweis: Potenzielle COVID-19-Erkrankungen, die mit der Definition des klinischen Endpunkts übereinstimmen, sollten nicht als UE erfasst werden. Diese Daten werden als Wirksamkeitsbewertungsdaten nur auf den relevanten Seiten des CRF erfasst, da es sich hierbei um erwartete Endpunkte handelt.

- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.

- Wenn der Besuch persönlich durchgeführt wird, nehmen Sie einen Abstrich aus der Nase (mittlere Nasenmuschel) (der vom Personal vor Ort entnommen wird). Alternativ können Sie bei telemedizinischer Durchführung den Teilnehmer anweisen, selbst einen Nasenabstrich (mittlere Nasenmuschel) zu entnehmen und ihn zur Beurteilung an das Zentrallabor zu schicken.

- Sammeln Sie COVID-19-bezogene Standard-Klinik- und Laborinformationen. Dazu gehören unter anderem:
  - Symptome und Anzeichen, einschließlich
    - Klinische Ruhesymptome, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (RR ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, $SpO_2 \leq 93$ % der Raumluft auf Meereshöhe oder PaO_2/FiO_2 <300 mm Hg)
    - Anzeichen eines Schocks (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg oder Bedarf an Vasopressoren)
    - Erhebliche akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung
    - Atemversagen (definiert als Bedarf an High-Flow-Sauerstoff, nichtinvasiver Beatmung, mechanischer Beatmung oder ECMO)
  - Klinische Diagnose
  - SARS-CoV-2-Testergebnis(s) des örtlichen Labors. Beachten Sie, dass, wenn es zur Routine gehört, aus irgendeinem Grund einen wiederholten lokalen SARS-CoV-2-Test durchzuführen, dann ein wiederholter nasaler Test

Es sollte auch ein Abstrich aus der Mitte der Nasenmuschel entnommen und zur Beurteilung an das Zentrallabor geschickt werden.

- Komplettes Blutbild
- Blutchemie, insbesondere Kreatinin, Harnstoff, Leberfunktionstests und C-reaktives Protein
- Bildgebende Ergebnisse (z. B. CT- oder MRT-Scan) zur Dokumentation neurologischer Funktionsstörungen
- Anzahl und Art aller Gesundheitskontakte; Dauer des Krankenhausaufenthalts und des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Tod

- Vereinbaren Sie einen Termin, damit der Teilnehmer nach seiner Genesung zu einem möglichen COVID-19-Rekonvaleszenzbesuch zurückkehren kann.
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.

8.13.2. Möglicher COVID-19-Rekonvaleszenzbesuch: (28 bis 35 Tage nach dem potenziellen COVID-19-Erkrankungsbesuch)

- Notieren Sie unerwünschte Ereignisse, wie in beschriebenAbschnitt 8.3. Hinweis: Potenzielle COVID-19-Erkrankungen, die mit der Definition des klinischen Endpunkts übereinstimmen, sollten nicht als UE erfasst werden. Diese Daten werden als Wirksamkeitsbewertungsdaten nur auf den relevanten Seiten des CRF erfasst, da es sich hierbei um erwartete Endpunkte handelt.
- Notieren Sie Einzelheiten zu den in aufgeführten verbotenen MedikamentenAbschnitt 6.5.1 erhält der Teilnehmer, wenn dies für seine klinische Versorgung erforderlich ist.
- Entnehmen Sie eine Blutprobe (ca. 20 ml für Teilnehmer im Alter von ≥ 16 Jahren und ca. 10 ml für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren) für den Immunogenitätstest.
- Sammeln/Aktualisieren Sie COVID-19-bezogene klinische und Laborinformationen (ausführlich in Abschnitt 8.13.1).
- Vervollständigen Sie die Quelldokumente.
- Der Prüfer oder ein autorisierter Beauftragter füllt die CRFs aus.
- Notieren Sie alle Nebenwirkungen, die innerhalb von 48 Stunden nach der Blutentnahme auftreten, wie in beschrieben Abschnitt 8.3.

8.14. Kommunikation und Nutzung von Technologie

Bei einer Studie dieser Art, bei der Krankheitsereignisse außerhalb der geplanten Studienbesuche gemeldet werden müssen, ist es wichtig, dass die Kommunikation zwischen dem Studienort und dem Teilnehmer bzw. seinen Eltern/ Erziehungsberechtigten aufrechterhalten wird, um dies sicherzustellen dass Endpunktereignisse nicht verpasst werden. In dieser Studie werden verschiedene Methoden eingesetzt, die auf den einzelnen Teilnehmer zugeschnitten sind, um sicherzustellen, dass die Kommunikation aufrechterhalten wird und Studieninformationen sicher übertragen werden können. Mithilfe geeigneter Technologie, beispielsweise einer Studienanwendung, wird ein Kommunikationsweg zwischen dem Teilnehmer bzw. seinen/ihren Eltern/Erziehungsberechtigten und dem Personal des Studienzentrums eingerichtet. Der Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten können ggf. ihre eigenen Geräte für den Zugriff auf diese Technologie verwenden oder ein vom Sponsor bereitgestelltes Gerät verwenden. Auch traditionelle Methoden der Telefonkommunikation stehen zur Verfügung. Die Technologielösung kann Folgendes erleichtern:

- Kontakt mit dem Prüfer, einschließlich der Fähigkeit des Teilnehmers oder seiner/ihrer Eltern/ Erziehungsberechtigten, gegebenenfalls zu melden, ob bei dem Teilnehmer Symptome aufgetreten sind, die auf eine potenzielle COVID-19-Erkrankung hinweisen könnten (COVID-19-Erkrankung). E-Tagebuch; sieheAbschnitt 8.13).
- Eine Warnung für den Fall, dass der Teilnehmer ins Krankenhaus eingeliefert wird.
- Besuchserinnerungen.
- Dankes- und Ermutigungsbotschaften des Studienteams.
- Eine Plattform zur Aufzeichnung lokaler Reaktionen und systemischer Ereignisse (Reaktogenitäts-E-Tagebuch) - sehenAbschnitt 8.2.2.

Wenn ein Teilnehmer bzw. seine/ihre Eltern/Erziehungsberechtigten das E-Tagebuch zur Reaktogenität oder der COVID-19-Erkrankung nicht aktiv ausfüllen, muss der Prüfer oder Beauftragte den Teilnehmer oder seine/ihre Eltern kontaktieren(s)/Erziehungsberechtigter, sofern zutreffend, um den Grund dafür zu ermitteln und auch um Einzelheiten zu verpassten Ereignissen zu erhalten.

8.15. SARS-CoV-2 NAAT-Ergebnisse der Besuche 1 und 2 und Besuche bei potenzieller COVID-19-Erkrankung

Nasenabstriche (mittlere Nasenmuschel) für SARS-CoV-2 NAAT werden erhalten bei:

- Besuche 1 und 2: Um festzustellen, ob ein Teilnehmer in Wirksamkeitsanalysen von Personen ohne serologische oder virologische Beweise (bis zu 7 oder 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis, je nach Ziel) für früheres SARS-CoV-2 einbezogen wird Infektion.
- Besuche bei potenzieller COVID-19-Erkrankung: Um festzustellen, ob die beim Teilnehmer aufgetretenen Symptome der COVID-19-Falldefinition entsprechen.

Die vom Forschungslabor generierten positiven Ergebnisse der Abstriche von Visit 1 und Visit 2 sowie alle Ergebnisse der Abstriche bei Krankheitsbesuchen werden der Website zur Verfügung gestellt, sobald sie verfügbar sind. Dies wird jedoch der Fall sein

erfolgen nicht in Echtzeit und können nicht als verlässliche direkte klinische Versorgung angesehen werden. Daher sollte der Teilnehmer angewiesen werden, zusätzliche Tests bei seinem/ihrem primären Gesundheitsdienstleister in einem lizenzierten klinischen Labor in Anspruch zu nehmen, wenn er potenzielle COVID-19-Symptome zeigt oder anderweitig ein positives Ergebnis erhält, und darüber beraten werden, ob er bis zur Bestätigungstests Vorsichtsmaßnahmen ergreifen soll.

Teilnehmer, die vor Besuch 2 ein positives SARS-CoV-2 NAAT-Ergebnis haben, sollten wie folgt behandelt werden:

- Positiver SARS-CoV-2-Test ohne Symptome, entweder bei Besuch 1 oder zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Besuch 1 und Besuch 2: Ein positiver Test bei einem asymptomatischen Teilnehmer erfüllt nicht das Ausschlusskriterium 5; Daher sollte Impfung 2 wie gewohnt durchgeführt werden.

- Bestätigtes COVID-19 (d. h. Symptome und positiver SARS-CoV-2-Test): Dies erfüllt Ausschlusskriterium 5; Daher sollte die Impfung 2 nicht durchgeführt werden, der Teilnehmer sollte jedoch in der Studie bleiben.

9. STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Die Methodik für zusammenfassende und statistische Analysen der in dieser Studie gesammelten Daten wird hier beschrieben und in einem statistischen Analyseplan (SAP) näher erläutert, der vom Sponsor verwaltet wird. Die SAP kann gegebenenfalls die im Protokoll dargelegten Änderungen ändern; Allerdings werden alle größeren Änderungen der primären Endpunktdefinitionen oder ihrer Analysen auch in einer Protokolländerung berücksichtigt.

9.1. Schätzungen und statistische Hypothesen

9.1.1. Schätzungen

Der Schätzwert für jedes primäre, sekundäre und tertiäre/exploratorische Ziel ist in der Tabelle in beschriebenSektion 3.

Bei den primären Sicherheitszielbewertungen werden fehlende E-Tagebuch-Daten zur Reaktogenität nicht unterstellt. Fehlende AE-Daten werden gemäß den Sicherheitsregeln von Pfizer angerechnet. Weitere fehlende Informationen werden nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

Die Schätzungen zur Bewertung der Immunogenitätsziele basieren auf auswertbaren Populationen hinsichtlich der Immunogenität (Abschnitt 9.3). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in der hypothetischen Situation, in der die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Antikörperergebnisse werden nicht angerechnet. Immunogenitätsergebnisse, die unter dem LLOQ liegen, werden in der Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt; Dies kann angepasst werden, sobald zusätzliche Daten zu den Testeigenschaften verfügbar sind.

Die Schätzungen zur Bewertung der Wirksamkeitsziele basieren auf auswertbaren Wirksamkeitspopulationen (Abschnitt 9.3). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in der hypothetischen Situation, in der die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Darüber hinaus wird VE auch anhand aller verfügbaren Wirksamkeitspopulationen analysiert. Fehlendes Labor

Ergebnisse werden nicht für die primäre Analyse imputiert, aber die Imputation fehlender Daten für den Wirksamkeitsendpunkt kann als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

9.1.2. Statistische Hypothesen

9.1.2.1. Statistische Hypothesenbewertung zur Wirksamkeit

Phase 2/3 der Studie hat zwei primäre Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung von VE, das als VE = 100 × (1 – IRR) definiert ist. Die IRR wird als Verhältnis der ersten bestätigten COVID-19-Erkrankungsrate in der Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe berechnet. In Phase 2/3 wird die Beurteilung von VE auf der Grundlage der A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten von VE erfolgen$_1$> 30 % und VE_2> 30 %. VE_1stellt VE für prophylaktisches BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung dar, und VE_2stellt VE für die Prophylaxe von BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 bei allen Teilnehmern nach der Impfung dar.

Bei Teilnehmern mit mehreren bestätigten Fällen trägt nur der erste Fall zur VE-Berechnung für jede Hypothese bei. VE_1und VE_2werden nacheinander ausgewertet, um den Gesamtfehler vom Typ I auf das gewünschte Niveau von 2,5 % zu kontrollieren. VE wird nachgewiesen, wenn ausreichende Beweise (Posteriori-Wahrscheinlichkeit) dafür vorliegen, dass entweder VE vorliegt$_1$>30 % oder beide VE_1und VE_2liegen bei >30 %. Die Bewertung für die Primäranalyse basiert auf der A-posteriori-Wahrscheinlichkeit unter Verwendung eines Bayes'schen Modells.

9.1.2.2. Statistische Hypothesenbewertung für Immunogenität

Eines der sekundären Ziele im Phase-3-Teil der Studie besteht darin, die Nichtunterlegenheit der Immunantwort auf prophylaktisches BNT162b2 bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren im Vergleich zur Reaktion bei Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren einen Monat nach Dosis 2 zu bewerten . Die auswertbare Immunogenitätspopulation (Dosis 2) wird für die folgenden Hypothesentests verwendet:

$$H_0: \ln(\mu_2) - \ln(\mu_1) \leq \ln(0{,}67)$$

wobei ln (0,67) einem 1,5-fachen Spielraum für Nichtunterlegenheit entspricht, ln(μ2) und ln(μ1) der natürliche Logarithmus des geometrischen Mittels der SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer von BNT162b2-Empfängern im Alter von 12 bis 15 Jahren sind 16 bis 25 Jahre alt, gemessen 1 Monat nach Dosis 2**.**Wenn die Untergrenze des 95 %-KI für die GMR (12–15 Jahre bis 16–25 Jahre) > 0,67 ist, ist das Nichtunterlegenheitsziel erreicht.

9.2. Bestimmung der Stichprobengröße

Die Stichprobengröße der Studie für Phase 1 der Studie basiert nicht auf statistischen Hypothesentests. Phase 1 umfasst 15 Teilnehmer (Randomisierungsverhältnis von 4:1, sodass 12 einen aktiven Impfstoff und 3 ein Placebo erhalten) pro Gruppe; Es werden 13 Impfstoffgruppen untersucht, was insgesamt 195 Teilnehmern entspricht.

Für Phase 2/3, mit der Annahme eines tatsächlichen VE von 60 % nach der zweiten Dosis des Prüfpräparats, ergeben insgesamt etwa 164 erste bestätigte COVID-19-Erkrankungsfälle eine Aussagekraft von 90 %, um mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen tatsächlichen VE > 30 % zu schließen , was ein frühes Anhalten ermöglicht

Wirksamkeit bei der IA. Dies würde mit 17.600 auswertbaren Teilnehmern pro Gruppe oder 21.999 Impfstoffempfängern, die im Verhältnis 1:1 mit Placebo randomisiert werden, bei einer Gesamtstichprobengröße von erreicht 43.998, basierend auf der Annahme einer Krankheitsrate von 1,3 % pro Jahr in der Placebogruppe, einer Anhäufung von 164 ersten primären Endpunktfällen innerhalb von 6 Monaten und 20 % der Teilnehmer, die nicht auswertbar sind oder serologische Hinweise auf eine frühere Infektion mit SARS-CoV haben -2, was sie möglicherweise immun gegen weitere Infektionen macht. Abhängig von der Entwicklung der Pandemie ist es möglich, dass die COVID-19-Angriffsrate viel höher ist. In diesem Fall wäre mit einem schnelleren Anstieg zu rechnen, sodass der primäre Endpunkt der Studie viel früher bewertet werden kann. Die Gesamtzahl der in Phase 2/3 eingeschriebenen Teilnehmer kann je nach der Inzidenz von COVID-19 zum Zeitpunkt der Einschreibung, der tatsächlichen zugrunde liegenden VE und einem möglichen vorzeitigen Abbruch aus Wirksamkeits- oder Sinnlosigkeitsgründen variieren.

In Phase 3 werden etwa 2000 Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren erwartet. Für jede der beiden Altersgruppen (12 bis 15 Jahre und 16 bis 25 Jahre) wird eine Zufallsstichprobe von 250 Teilnehmern als Immunogenitätsuntergruppe für die Nichtunterlegenheitsbewertung ausgewählt. Mit der Standardabweichung und der beobachteten GMT-Differenz, die in der nachstehenden Leistungsanalyse angenommen werden, ergibt eine Stichprobengröße von 200 auswertbaren Teilnehmern (oder 250 Impfstoffempfängern) pro Altersgruppe eine Trennschärfe von 90,8 %, um die Nichtunterlegenheit von Jugendlichen im Alter von 16 bis 25 Jahren zu erklären. Jährige im Hinblick auf neutralisierende Antikörper-GMR, 1 Monat nach der zweiten Dosis (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Leistungsanalyse zur Nichtunterlegenheitsbewertung

Kriterien	Standard Abweichung (Protokollwert)[A]	Vermutet Beobachtete GMT Differenz (Log Skala)	Anzahl Auswertbar Teilnehmer pro Altersgruppe	Leistung[B]
Untergrenze von 95 % CI für GMR (12-15/16-25) > 0,67	0,623	- 0,2	200	90,8 %

Abkürzung: GMR = geometrisches Mittelverhältnis.

A. Referenz: 1 Monat nach Dosis 2, BNT162b2 (30 µg), Altersgruppe 18 bis 55 Jahre (C4591001 Phase 1, N=12). Die Berechnung kann aktualisiert werden, wenn zusätzliche Informationen zur besseren Schätzung der Standardabweichung verfügbar werden.

B. Bei einem Alpha-Level von 0,05 (zweiseitig).

Für Sicherheitsergebnisse zeigt Tabelle 5 die Wahrscheinlichkeit, bei einer bestimmten tatsächlichen Ereignisrate eines bestimmten UE für verschiedene Stichprobengrößen mindestens 1 UE zu beobachten. Wenn beispielsweise die tatsächliche UE-Rate 10 % beträgt und 12 Teilnehmer in einer Impfgruppe sind, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 72 %, dass mindestens 1 UE beobachtet wird.

Tabelle 5. **Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 AE durch angenommene wahre Ereignisraten mit unterschiedlichen Stichprobengrößen**

Vermutet Wahres Ereignis Rate eines AE	N=12	N=45	N=180	N=1000	N=3000	N=6000	N=9000	N=15000
0,01 %	0,00	0,00	0,02	0,10	0,26	0,45	0,59	0,78
0,02 %	0,00	0,01	0,04	0,18	0,45	0,70	0,83	0,95
0,04 %	0,00	0,02	0,07	0,33	0,70	0,91	0,97	> 0,99
0,06 %	0,01	0,03	0,10	0,45	0,83	0,97	0,99	> 0,99
0,08 %	0,01	0,04	0,13	0,55	0,91	0,99	0,99	> 0,99
0,10 %	0,01	0,04	0,16	0,63	0,95	0,99	0,99	> 0,99
0,15 %	0,02	0,07	0,24	0,78	0,99	0,99	> 0,99	> 0,99
0,20 %	0,02	0,09	0,30	0,86	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,25 %	0,03	0,11	0,36	0,92	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,30 %	0,04	0,13	0,42	0,95	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,35 %	0,04	0,15	0,47	0,97	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,50 %	0,06	0,20	0,59	0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
1,00 %	0,11	0,36	0,84	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
2,00 %	0,22	0,60	0,97	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
3,00 %	0,31	0,75	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
5,00 %	0,46	0,90	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
7,00 %	0,58	0,96	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
10,00 %	0,72	0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99

Hinweis: N = Zahl in der Probe.

9.3. Analysesätze

Für Analysezwecke werden die folgenden Populationen definiert:

Bevölkerung	Beschreibung
Eingeschrieben	Alle Teilnehmer, die über einen unterschriebenen ICD verfügen.
Zufällig	Alle Teilnehmer, denen im IWR-System eine Randomisierungsnummer zugewiesen wird.
Dosis 1 auswertbar Immunogenität	Nur für Phase 1 haben alle berechtigten randomisierten Teilnehmer, die den Impfstoff erhalten, dem sie bei der ersten Dosis zufällig zugewiesen werden, mindestens 1 gültigen und determinierten Impfstoff Immunogenitätsergebnis nach Dosis 1, Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters nach Dosis 1 und keine weiteren wichtigen Protokollabweichungen, wie vom Arzt festgestellt.
Dosis 2 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die innerhalb des vordefinierten Zeitfensters zwei Dosen des ihnen zufällig zugewiesenen Impfstoffs erhalten, haben nach Dosis 2 mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis, nach Dosis 2 innerhalb eines geeigneten Zeitfensters eine Blutentnahme und nach Dosis 2 kein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis andere wichtige Protokollabweichungen, die vom Arzt festgelegt werden.

Bevölkerung	Beschreibung
Dosis 1, alles verfügbar Immunogenität	Nur für Phase 1: alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 1, aber vor Dosis 2 erhalten.
Dosis 2, alles verfügbar Immunogenität	Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 2 erhalten.
Bewertbare Wirksamkeit	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die alle Impfungen randomisiert innerhalb des vordefinierten Zeitfensters erhalten und keine anderen wichtigen Protokollabweichungen aufweisen, die vom Kliniker festgestellt wurden.
Allverfügbare Wirksamkeit	1. Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Impfung erhalten. 2. Alle randomisierten Teilnehmer, die 2 Impfdosen abgeschlossen haben.
Sicherheit	Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten.

9.4. Statistische Analysen

Das SAP wird vor der Datenbanksperre für die geplanten Analysen entwickelt und finalisiertAbschnitt 9.5.1. Es beschreibt die Teilnehmerpopulationen, die in die Analysen einbezogen werden sollen, und die Verfahren zur Berücksichtigung fehlender, ungenutzter und falscher Daten. Dieser Abschnitt bietet eine Zusammenfassung der geplanten statistischen Analysen der primären, sekundären und tertiären/exploratorischen Endpunkte.

9.4.1. Immunogenitätsanalysen

Für alle Teilnehmer werden Immunogenitätsproben entnommen. Immunogenitätsanalysen basieren auf Ergebnissen aus entsprechend großen Teilmengen von Proben, je nach Zweck.

Die statistische Analyse der Immunogenitätsergebnisse basiert in erster Linie auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen, wie in definiertAbschnitt 9.3. Serologische Daten nach einem positiven SARS-CoV-2-Testergebnis nach Studienbeginn werden nicht in die Analyse basierend auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen einbezogen.

Eine zusätzliche Analyse wird basierend auf den gesamten verfügbaren Populationen durchgeführt, wenn zwischen der gesamten verfügbaren Immunogenitätspopulation und der auswertbaren Immunogenitätspopulation ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden.

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
Sekundär Immunogenität	**Geometrische mittlere Titer/Konzentrationen (GMTs/GMCs) der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer, der S1-bindende IgG-Spiegel und der RBD-bindende IgG-Spiegel** Für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel werden GMTs/GMCs und zweiseitige 95 %-KIs für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und bei jeder der folgenden Impfungen bereitgestellt Zeitpunkte: • Phase 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 Geometrische Mittel werden als Mittelwert der Testergebnisse berechnet, nachdem die Logarithmustransformation durchgeführt und der Mittelwert dann potenziert wurde, um die Ergebnisse auf der ursprünglichen Skala auszudrücken. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden erhalten, indem natürliche logarithmische Transformationen der Konzentrationen/Titer durchgeführt, das 95 %-Konfidenzintervall unter Bezugnahme auf die t-Verteilung berechnet und anschließend die Konfidenzgrenzen potenziert werden. **GMFRs von SARS-CoV-2-Neutralisierungstitern, S1-bindendem IgG-Spiegel und RBD-bindendem IgG-Spiegel** Für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel werden die GMFRs und zweiseitigen 95 %-KIs für jedes Prüfprodukt innerhalb jeder Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte bereitgestellt: • Phase 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Die zugehörigen zweiseitigen KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten. **Prozentsatz der Teilnehmer mit≥4-facher Anstieg der SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter, des S1-bindenden IgG-Spiegels und des RBD-bindenden IgG-Spiegels** Für SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel, Prozentsätze (und zweiseitige 95 %-KIs) von

Endpunkt	Statistische Analysemethoden
	Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg werden für jedes Prüfpräparat innerhalb jeder Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte bereitgestellt: • Phase 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 Zur Berechnung der CIs wird die Clopper-Pearson-Methode verwendet. **GMR des SARS-CoV-2-Neutralisierungstiters auf den S1-bindenden IgG-Spiegel und auf den RBD-bindenden IgG-Spiegel** Für neutralisierende SARS-CoV-2-Titer, S1-bindende IgG-Spiegel und RBD-bindende IgG-Spiegel werden die GMRs und zweiseitigen 95 %-KIs für jedes Prüfprodukt innerhalb jeder Gruppe zu jedem der folgenden Zeitpunkte bereitgestellt: • Phase 1: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2 GMRs sind auf Teilnehmer beschränkt, bei denen zu jedem Zeitpunkt nicht fehlende Werte sowohl für SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter als auch für den S1-bindenden IgG-Spiegel/RBD-bindenden IgG-Spiegel vorliegen. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter minus S1-bindendes IgG-Spiegel für jeden Teilnehmer) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Zweiseitige KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten. Für alle Immunogenitätsendpunkte basiert die Analyse auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen von Dosis 1 und Dosis 2. Eine zusätzliche Analyse wird auf der Grundlage aller verfügbaren Immunogenitätspopulationen durchgeführt, wenn zwischen den vollständig verfügbaren Immunogenitätspopulationen und den auswertbaren Immunogenitätspopulationen ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Fehlende serologische Daten werden nicht unterstellt.
Sekundär Immunogenität (Nichtunterlegenheit in die Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen im Vergleich zu den	**GMR der neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren bis hin zu Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren** Bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 1 Monat nach Erhalt der zweiten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion gilt der GMR von SARS-CoV-2-neutralisierenden Titern bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren gegenüber denen in Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren und